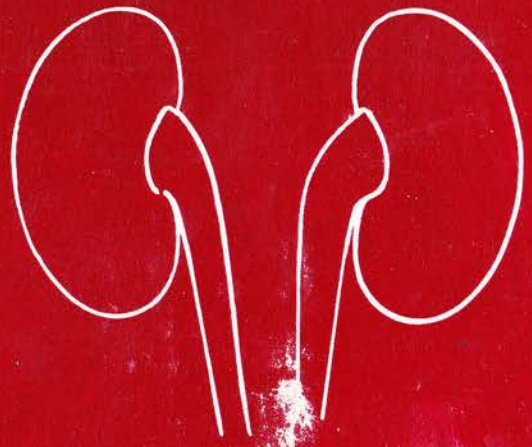
ESCULAP

GEORGE RUSSU

NEFROLOGIE PRACTICĂ



14

JUNIMEA · 1978

EDITURA JUNIMEA IAȘI

Unitară în concepție și cu o imediată valoare aplicativă, „Nefrologia practică" abordează etiopatogeneza, clinica și tratamentul afecțiunilor renale ; simptomele și datele de laborator fiind expuse și interpretate prin prisma mecanismelor fiziopatologice, a cronologiei apariției și succesiunii lor în evoluția maladiei. Pentru acest motiv, lucrarea reprezintă un instrument de lucru pentru practica medicală curentă și un mijloc eficient de informare.

Referent științific :
Prof. dr. doc. GLIGORE VIOREL

LEI 36

GEORGE RUSSU

NEFROLOGIE PRACTICĂ

ESCULAP — 14

EDITURA JUNIMEA

IAȘI • 1978

Coperta și desenele de M. MOLDOVANU

Lui Riri și fraților mei,
dedic această carte.

INTRODUCERE

În ultimele trei decenii, nefrologia a făcut progrese importante. Acestea au permis o mai bună cunoaștere a patologiei renale, o reconsiderare a unor concepții mai vechi privitoare la lezionarea morfo-funcțională a rinichiului în cursul procesului morbid, identificarea unor noi entități nosologice și introducerea de noi mijloace terapeutice mai active și eficiente, capabile să amelioreze sau să vindece suferința bolnavilor cu diverse afecțiuni renale.

În avalanșa uriașă de teorii și de date noi, medicul practician, care are menirea de a aplica în mod rapid și judicios rezultatele obținute de el în cursul elaborării unei cercetări clinice și de laborator, este pus deseori în mare dificultate. În astfel de situații, fără o temeinică stăpînire a tuturor cunoștințelor esențiale privitoare la întreaga patologie renală, medicul poate, numai cu mare greutate, să se orienteze corect în utilizarea practică a noțiunilor variate și adesea contrastante între ele, pe care i le oferă astăzi din belșug medicina.

Eventuala lipsă a unor principii fundamentale de medicină îl pune pe medic în mare primejdie și-l face prizonierul unor dogme și tendințe unilaterale. Din această cauză, cu tot progresul nefrologiei, se mai pot comite erori grave atît în ceea ce privește diagnosticul cît și terapeutica bolilor renale. Acestea apar mai pregnant atunci cînd nu se respectă cu strictețe anumite sistematizări ale cunoștințelor teoretice moderne și nu se selecționează ierarhic datele clinico-terapeutice pe baza criteriului obiectiv al eficienței lor practice și în timp.

Nicicînd n-a fost mai evidentă afirmația lui Helmholtz că „aglomerarea cunoștințelor nu este scopul ci menirea omului". Noi nu învățăm numai pentru a ști. „Numai acțiunea și activitatea îi oferă omului o ținută demnă în viață", afirma mai departe acest mare savant.

Progresele remarcabile din ultima vreme în medicină și mai ales în nefrologie au substituit imobilitatea fatalismului din trecut și, în prezent medicul știe foarte bine că multe dezechilibre metabolice și tulburări clinice ale bolnavului cu uremie sînt potențial corijibile și că medicina modernă îi poate pune cu deosebită largheță la dispoziție numeroase mijloace active pentru a realiza această corectare. Mînuite inteligent și cu răspundere, aceste noi metode

de tratament pot face adevărate minuni. Cînd aplicarea lor nesocotește mecanismele de bază patogenice, care au contribuit la instalarea procesului morbid, ele devin, din contra, nu numai ineficiente, ci extrem de periculoase.

Pentru a evita asemenea situații, cartea de față își propune scopul ambițios de a ajuta medicul practician să se orienteze corect în nefrologie, domeniu în continuă evoluție și progres, prin expunerea cît mai completă, și în același timp cît mai sintetică, a noțiunelor teoretice cu aplicabilitate practică la bolnav, eliminînd cît mai mult posibil ipotezele speculative și neverificate, care pot crea confuzii, cu consecințe, uneori nefaste, asupra îngrijirii omului suferind. Pentru realizarea acestui pretențios deziderat, în fiecare capitol de patologie renală prezentat, relațiile dintre noțiunile teoretice și traducerea lor practică, în procesul morbid respectiv, vor fi elementele importante, care vor ajuta medicul să se orienteze cu ușurință în labirintul dificil al nefrologiei.

Numai în acest mod se poate evita folosirea stereotipică a unor scheme fixe, care — atît din punct de vedere clinic cît și terapeutic — sînt extrem de periculoase, mai ales în nefrologie, unde, de fiecare dată și la fiecare bolnav, medicul trebuie să se adapteze continuu la simptomatologia clinică a pacientului și a dezechilibrelor metabolice complexe existente.

Cele mai multe dintre principiile fundamentale de nefrologie și metodele cu aplicabilitate practică punctate de-a lungul expunerii diferitelor afecțiuni renale reprezintă rolul unei activități practice personale îndelungate în domeniul medicinii interne, în general, și a nefrologiei, în special, și contactului nemijlocit cu numeroase personalități cu bogată activitate științifică și clinică în domeniul patologiei rinichiului, printre care îmi permit a aminti pe profesorul C. C. Dimitriu, în țară, și profesorii Jean Hamburger și J-L. Funck-Brentano, de la Clinica Nefrologică a Spitalului Necker din Paris, în serviciul cărora am avut onoarea să lucrez.

Urmărind a oferi medicului practician o imagine cît mai completă și cît mai aproape de realitățile patologiei renale, în această carte a fost adoptată o clasificare bazată pe criteriile clasice anatomo-clinice, căreia i s-au adus diferite completări și modificări, oferite în prezent exhaustiv de progresele permanente ale nefrologiei moderne. În acest mod, fiecărui factor antrenat în mecanismul complex al diferitelor procese patologice renale i s-a acordat valoarea respectivă în raport cu rolul jucat în declanșarea și întreținerea fenomenului morbid. Consecvent concepției integrative privitoare la legarea teoriei de practică, în fiecare capitol de patologie renală s-a procedat la confruntare directă între existența aspectului morfopatologic și traducerea lui funcțională și clinică.

Deoarece în fața medicului practician boala se prezintă în tot complexul ei simptomatologic, adoptarea unei clasificări bazate numai pe criteriul morfologic, așa cum se orientează unele tendințe în prezent, ar face extrem de dificilă identificarea precoce și precisă a multor afecțiuni renale și încadrarea lor corectă într-o schemă convenabilă și atotcuprinzătoare. Pentru a se înlătura aceste dificultăți, în schema de clasificare după care vor fi expuse diferitele aspecte ale patologiei renale în această carte, se respectă cu strictețe principiul integrativ al disciplinei printr-o raportare permanentă a aspectului morfologic lezional la simptomatologia clinică. Numai în acest mod, credem că expunerea diferitelor entități morbide renale va fi mai bine conturată, iar medicul va căpăta o imagine mai clară și orientativă în domeniul nefrologiei.

Din cauza lipsei de spațiu, o mare parte din materialul privitor la partea generală a nefrologiei (fiziologie, fiziopatologie, semeiologie, explorări funcționale) a trebuit să fie redus sau restructurat, urmînd a fi folosit în eventualele ediții ulterioare ale cărții. Pentru a compensa, în parte, această lipsă, la fiecare capitol s-a trecut în revistă, cu totul schematic, aspectele patogenetice și fiziopatologice răspunzătoare de apariția bolii respective. În acest mod, medicul practician poate avea o vedere de ansamblu a bolii în tot complexul ei simptomatologic.

Avînd în vedere că suferințele rinichiului pot fi întîlnite nu numai în domeniul medicinii interne, ci și în alte specialități ale medicinii, cum ar fi pediatria, chirurgia, urologia, obstetrico-ginecologia, dermatologia, etc., ne permitem a crede că această carte va putea fi folosită cu interes și de către medicii care își desfășoară activitatea practică în alte ramuri medicale. Relațiile interdisciplinare dintre nefrologie și aceste specialități pot fi folositoare ambelor părți prin complementarea lor, atît în interesul bolnavului cît și al medicinii.

Munca de documentare, sintetizare, sistematizare și de îmbrăcare într-o formă accesibilă a imensului material faptic, necesar redactării acestei monografii, consider că ar putea constitui o parte pozitivă a acestei lucrări adresate în primul rînd medicului practician, care în cursul activității sale se lovește de numeroase dificultăți, mai ales în domeniul nefrologiei. Este lesne de înțeles că o asemenea lucrare nu poate fi cruțată și de deficiențe. Ele pot fi numeroase și importante. Remedierea lor nu va putea fi efectuată cu succes numai de autorul acestei cărți, ci și de sprijinul sugestiilor prețioase și sincere ale colegilor cititori, cărora li se aduc, anticipat, cele mai alese mulțumiri.

Îmi permit a crede că această carte își va atinge scopul propus, numai dacă ea va reuși să transmită cititorului anumite principii elementare de raționament și de activitate medicală prin cîteva sugestii practice utile la patul bolnavului.

Iași, martie, 1977.

Autorul

I. NOȚIUNI DE HISTOLOGIE ȘI FIZIOLOGIE RENALĂ

1. Histologie

Parenchimul renal este constituit din unități funcționale sau *nefroni*, care sînt înglobați într-un țesut conjunctiv puțin abundent și irigați de către un important sistem vascular.

Fiecare nefron se compune la rîndul său din : glomerulul lui Malpighi, tubul contort proximal, ansa lui Henle (cu ramura ascendentă și descendentă), tubul contort distal, canalele de unire și tubii colectori.

Din punct de vedere morfo-funcțional, nefronul este alcătuit din formații vasculare (glomerulii sau corpusculii lui Malpighi) și din formații epiteliale (tubii uriniferi).

La om, rinichii posedă 2—2,5 milioane de nefroni, răspîndiți în mod egal între cei 2 rinichi *(fig. 1)*.

După cum reiese din figura alăturată, glomerulul, tubul proximal și tubul distal sînt situați în zona corticală a rinichiului, în timp ce ansa lui Henle și canalul colector sînt localizați în porțiunea mai profundă, medulară, a parenchimului renal. Această poziție structurală are o importanță fiziologică enormă. Mai multe canale colectoare mai mari, denumite canale papilare, situate și ele în zona piramidelor medulare, se deschid direct la suprafața papilelor renale spre a vărsa urina elaborată de mai mulți nefroni, în bazinetele renale respective.

a) Glomerulul

Partea inițială a nefronului este glomerulul lui Malpighi. El este un organ sferic-ampular, cu un diametru de 200 microni, care, într-un anumit punct, se invaginează în deget de mănușă spre a permite pătrunderea în cavitatea sa a unui buchet vascular format din vase capilare, cu un vas aferent și unul eferent *(fig. 2)*.

Capilarele iau naștere prin ramificarea unei arteriole, care la nivelul polului vascular, poartă numele de arteră aferentă. Prin polul vascular al glomerului iese de asemenea și artera eferentă. *(fig. 3)*.

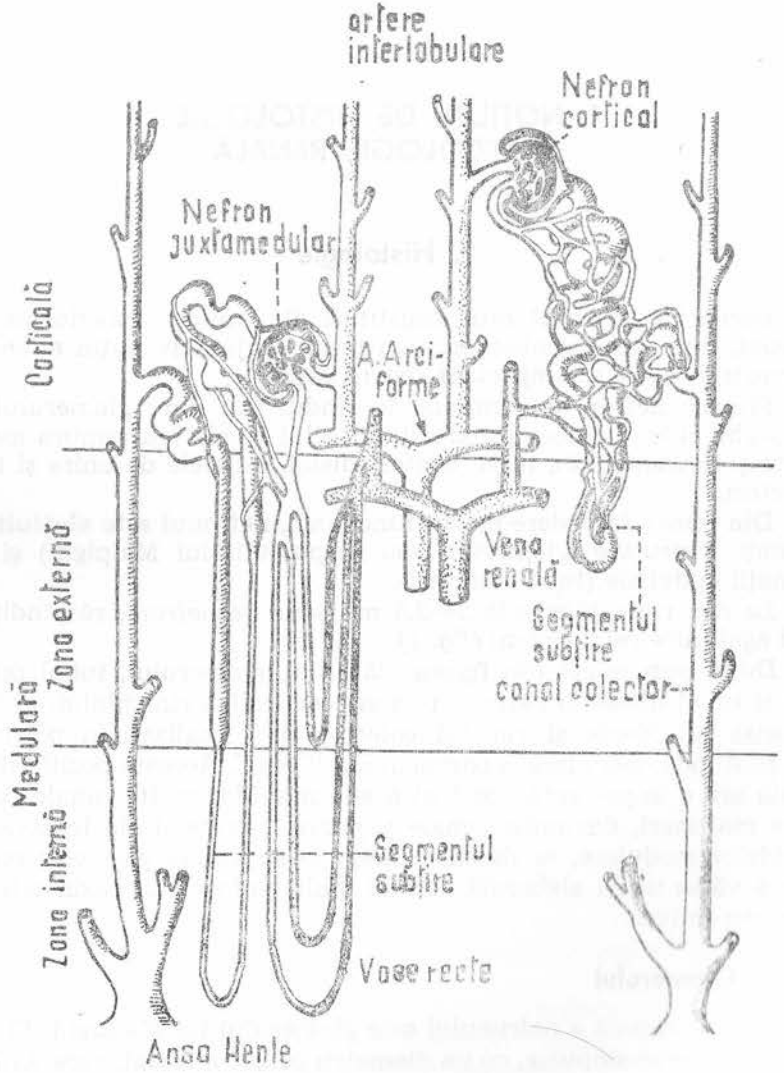


Fig. 1. *Nefroni corticali și juxtamedulari*
(Diferențe structurale)

Pereții capilarelor glomerulului sînt căptușiți de un epiteliu capilar alcătuit din celule turtite, cu numeroși nuclei așezați pe o membrană discontinuă de natură glicoproteică.

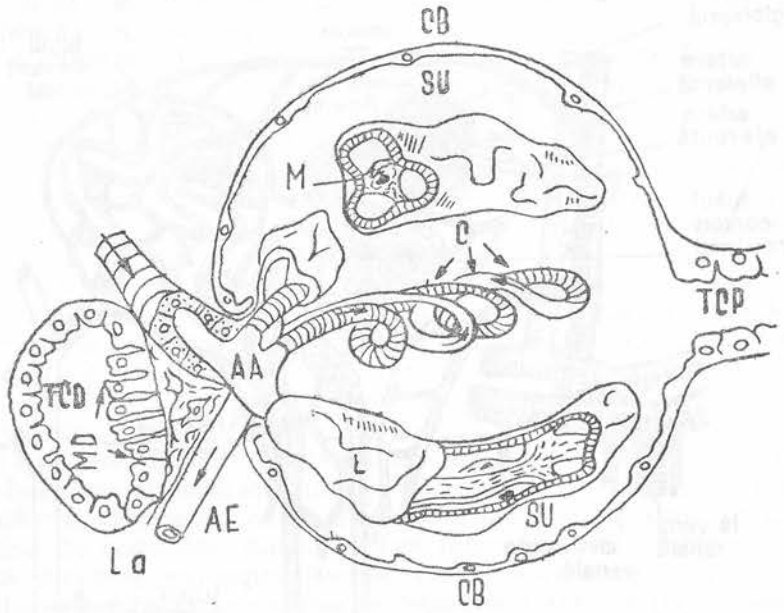


Fig. 2. *Schema glomerulului după J .Bariety și colab.*
(Méd. Hya. 1968, 816, 288). Legenda : A.A.-arteriolă aferentă, A.E.-arteriolă eferertă, C-capilare glomerulare, C.B.-capsula Bowman, L.-lobuli glomerulari, La-lacis, M-mesangiu (țesut intercapilar), M.D.-macula densa, T.C.D.-tub contort proximal, S.U.-spațiu urinar.

Microscopia electronică a arătat că, în realitate, stratul endotelial de citoplasmă nu este continuu, ci întrerupt de o serie de „pori" situați între celulele endoteliale. După unii autori (16), acești pori n-ar reprezenta decît niște vacuole cu rol activ în trecerea substanțelor filtrabile prin citoplasma endotelială. Stratul endotelial se acolează intim de membrana bazală.

Epiteliul pericapilar face parte integrantă din epiteliul visceral al capsulei lui Bowman, reprezentînd aplicarea lui pe ansele glomerulare, similar peritoneului pe intestin.

Celulele epiteliale pericapilare, denumite și podocite, par să formeze un sincițiu cu nuclei mai clari decît cei endoteliali și mai puțin numeroși. Aceste celule sînt situate pe o membrană bazală, în continuare celei capsulare.

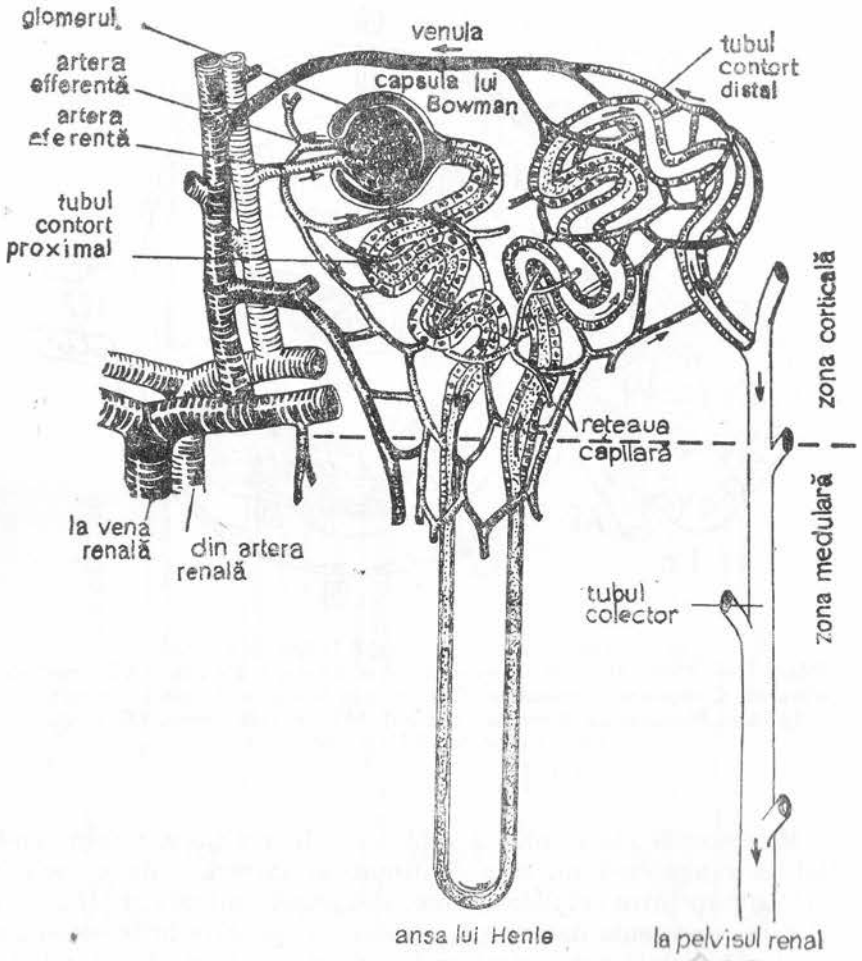


Fig. 3. *Schema circulației renale*

Cu ajutorul microscopiei electronice s-a demonstrat că prelungirile protoplasmatice ale corpului podocitelor (foot-processes), care înconjoară capilarele sub forma unei rețele, iau contact cu membrana bazală glomerulară prin intermediul așa-numitelor pedicele, prin ale căror ochiuri cu dimensiuni ce variază între 300—1 000 A, plasma filtrată ajunge în spațiul urinar după ce „spală" citoplasma podocitelor. Unii consideră acest spațiu ca un burete submicroscopic care pompează continuu plasma filtrată.

În prezent nu mai este admisă existența unor perforații, care i-au adus endoteliului glomerular denumirea de „lamina fenestrata". Această lamă citoplasmatică cu o grosime de 300—500 Ä, de aspect neregulat datorită bombării în lumen a nucleilor celulari, pare a fi continuă. Porii descriși la structura endoteliului par a fi acoperiți de un diafragm citoplasmatic fin. În acest fel, ultrafiltrarea plasmei s-ar face direct prin citoplasma celulară, mai ales la nivelul acestor „pori acoperiți" sau vacuole protoplasmatice.

După cum se știe, ansele capilare ale glomerului, formate din celule endoteliale, sînt așezate pe o membrană bazală anhistă, de natură mucopolizaharidică pe care unii o consideră ca un produs de secreție a endoteliului, deoarece este destul de dificil a face o distincție netă între aceste două elemente structurale.

Grosimea membranei bazale variază cu vîrsta : în timp ce la copil ea măsoară doar 0,1 microni, la adult ea atinge 0,3—0,5 microni.

Înaintea perioadei studiului cu microscopul electronic, membrana bazală era considerată ca fiind alcătuită din două straturi, unul depinzînd de endoteliu, *subendoteliala internă* (relativ subțire și delicată, care este prelungirea bazalelor arteriolare aferente și eferente) și altul de epiteliul glomerular, *subepiteliala externă* (mai groasă și mai rezistentă, care se prelungește cu bazala capsulei lui Bowman).

Studiile lui Hall (la microscopul electronic) au arătat că membrana bazală este alcătuită dintr-un singur strat central cu o grosime de 600—800 Ä, format dintr-un material dens și omogen denumit de el, *lamina densa.*

Fața externă a membranei bazale este acoperită de prelungirile protoplasmatice ale podocitelor, iar cea internă, adică acea care privește spre lumenul capilarului glomerular, este acoperită de citoplasma celulelor endoteliale, formînd o structură de rețea delicată și subțire. Prin membrană bazală, Hall înțelege complexul de structuri format din lamina densa, procesele de prelungiri protoplasmatice a podocitelor pe partea ei externă și rețeaua fină se căptușește partea dinspre lumen. Lamina densa reprezintă o fază a substanței fundamentale a țesutului conjunctiv cu un grad de polimerizare crescut a polizaharidelor (mucopolizaharidelor) componente. Ea se colorează intens cu acidul periodic Schiff. După Hall, și în lamina densa ca și în lamina fenestrata ar exista „pori". Aceștia ar permite ultrafiltrarea moleculelor mici și împiedicarea celor mari.

Glomerulul este subîmpărțit în 3—5 lobuli, formați dintr-un număr de anse capilare tributare aceleiași ramuri ale arteriolei aferente și separate printr-un țesut denumit *intercapilar sau mezangial.*

Între sînge și spațiul urinar, fiecare ansă capilară interpune un perete format din trei straturi : endoteliu, membrană bazală și epiteliu (strat podocitar), suprapuse dinlăuntru în afară, în ordinea de mai sus. În acest mod, endoteliul capilarelor oferă un spațiu de filtrare de aproximativ 1,5 m².

La nivelul polului vascular al glomerulului, între arteriola aferentă și cea eferentă, se formează un spațiu triunghiular delimitat de o porțiune a peretelui tubului distal. Acest spațiu denumit *lacis* este foarte bogat în celule înrudite cu cele mezangiale.

La pătrunderea sa în glomerul, arteriola aferentă pierde adventicea. Odată cu ea dispar de asemenea și elementele elastice de tipul limitantei interne. Stratul muscular al arteriolei conține celule musculare netede și afibrilare, dispuse circular, asemănătoare cu cele glomice, care la nivelul polului vascular se transformă în celule cu caracter epitelioid poliedric, cu nucleu mare, veziculos, cu protoplasmă clară și cu granulații lipoidice fine. La acest nivel s-a pus în evidență o rețea fină de fibre nervoase și chiar grupuri de celule nervoase. Ansamblul de mai sus formează *aparatul neuro-mio-arterial juxtaglomerular* al arteriolei aferente a lui Goormaghtigh, care reglează debitul sanguin și presiunea în glomerul.

După Hatt, cele trei structuri morfologice distincte ale aparatului neuro-mio-arterial juxtaglomerular sînt : celulele epiteliale din peretele arteriolelor aferente (secretante de renină), celulele epiteliale din zona maculei densa de la nivelul tubului contort distal și lacis-ul. *(fig. 4, fig. 5).*

Celulele epiteloide ar juca un rol important în contracția vaselor eferente. Fibrele musculare ale peretelui arteriolar se prelungesc în interiorul glomerulului pînă la locul de diviziune capilară și, ulterior, dispar. În locul lor rămîne membrana bazală cu celulele endoteliale. Membrana bazală de la nivelul capsulei lui Bowman se continuă cu bazala tubului proximal. Ea este formată dintr-un singur strat omogen (stratul intern), deoarece stratul extern reticular, care se află în strînsă legătură morfologică și funcțională cu peretele capilarelor peritubulare, se confundă cu stroma renală reticulată.

Epiteliul capsulei lui Bowman este alcătuit din celule turtite, simplu organizate. El este foarte instabil și reacționează ușor la toate influențele hormonale și imunologice.

b) Tubul contort proximal

Foița parietală a capsulei lui Bowman, care este acoperită de un epiteliu plat, se continuă la polul urinar cu porțiunea de joncțiune și epiteliul porțiunii a doua a nefronului, tubul contort proximal.

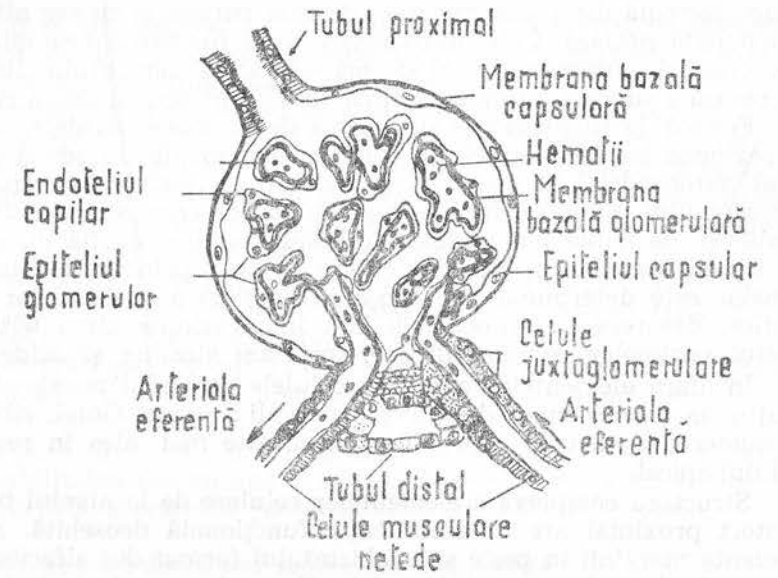


Fig. 4. *Glomerulul și aparatul juxta-glomerular*
(Reprezentare schematică după N. Dioguardi și G. P. Sana, Medicina intern., 1966, LXXIV, 20).

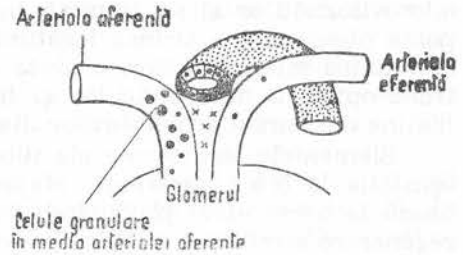


Fig. 5. *Aparatul juxta-glomerular.*
(Reprezentare schematică).

Acesta are o lungime de 12—24 mm și un diametru exterior de 50—60 microni. Este constituit dintr-o parte inițială foarte neregulată situată în vecinătatea glomerulului și una terminală, rectilinie, care în medulară se continuă cu segmentul subțire al ansei lui Henle.

În toată lungimea sa, tubul contort proximal este constituit dintr-o membrană bazală groasă și un înveliș epitelial fără limite celulare precise. În regiunea apicală a celulelor, învelișul epitelial prezintă o margine sau o cuticulă, numită de unii și „margine în

perie" formată din filamente fine, dispuse paralel şi cu semnificaţie funcţională neclară. Cele aproximativ 6500 filamente protoplasmatice cresc de aproximativ 40 de ori suprafaţa versantului luminal şi creează o suprafaţă totală de circa 40—50 m² pentru ambii rinichi.

Formaţiile filamentoase sub formă de bastoane paralele, situate în regiunea bazală a epiteliului tubular, reprezintă un adevărat derivat mitocondrial cu structuri şi afinităţi tinctoriale asemănătoare condriomului. Ele au o formă de ghem sau de corn alungit, sînt înconjurate de triplă membrană, iar înlăuntrul lor se află un sistem de lamele paralele şi perpendiculare pe axa principală. Sistemul lamelar este determinat de aranjarea spaţială a moleculelor enzimatice, deoarece în mitocondrii sînt înmagazinate circa 90% din totalul enzimelor celulare (lipaze, fosfataze alcaline şi acide etc.).

În afara elementelor amintite, celulele din tubii proximali mai conţin un număr mare de microcorpusculi : aparat Golgi, ribozomi şi numeroase vacuole care sînt concentrate mai ales în regiunea polului apical.

Structura complexă a elementelor celulare de la nivelul tubului contort proximal are o semnificaţie funcţională deosebită. Astfel, prezenţa marginii în perie şi a labirintului format din alfacitomembrane facilitează reabsorbţia apei, glucozei şi a electroliţilor. La nivelul tubului proximal are de asemenea loc şi un proces de catabolizare a proteinelor din ultrafiltratul normal sau patologic. Aceste substanţe pătrund în celulă prin nişte canale fine, care încep la baza microvilozităţilor şi se termină în vacuolele apicale. De altfel, se poate observa şi o strînsă legătură între reabsorbţia proteinelor şi activitatea mitocondriilor, tradusă printr-o mărire a densităţii electrono-optice a mitocondriilor şi înmulţirea aşa-numitelor picături hialine din cursul proteinuriilor din sindromul nefrotic.

Elementele structurale ale tubului contort proximal sînt foarte sensibile la orice agresiune. Majoritatea substanţelor toxice acţionează la acest nivel producînd grave leziuni tubulare. Puterea de regenerare a celulelor tubului proximal este foarte mare atîta vreme cît membrana bazală este indemnă. Celulele regenerate nu posedă însă aceeaşi capacitate funcţională ca cele normale, deoarece aparatul lor mitocondrial este incomplet, iar zestrea lor enzimatică săracă.

c) Ansa lui Henle

Această porţiune a nefronului urmează tubului contort proximal fiind formată din două ramuri paralele în formă de „ac de păr", care pătrund adînc în regiunea medulară. Măsoară o lungime totală

de 30 mm. Un segment subţire, lung de 9—15 mm şi cu diametrul exterior de 14—22 microni, separă cele două porţiuni groase cu care începe şi se termină ansa lui Henle.

Partea descendentă sau subţire a ansei lui Henle este alcătuită dintr-un epiteliu plat, cu citoplasma palidă, în care se pot observa nuclei de dimensiunea celor din tubul contort proximal şi mitocondrii rare. Unii autori descriu şi prezenţa aparatului Golgi. Trecerea între tubul proximal şi ramura descendentă a ansei lui Henle se face în mod brusc şi fără zonă de tranziţie.

Ramura ascendentă prezintă un epiteliu alcătuit din celule cuboide sau columnare, cu margini distincte. În partea externă, bazală, a celulei se pot observa striaţiuni fine.

Cercetări recente pun în evidenţă, mai ales în segmentul descendent al ansei lui Henle, nişte membrane intracelulare care traversează toată înălţimea corpului acestor celule, formînd spaţii cu diametre pînă la 70 Å, care fragmentează citoplasma spre a facilita permeabilitatea pentru apă a acestui fragment. Ansa lui Henle este mai scurtă la glomerulii juxtamedulari decît la cei corticali.

d) Tubul contort distal sau segmentul intermediar al dui Schweiger-Seidel

Tubul contort distal continuă în porţiunea sa iniţială partea ascendentă a ansei lui Henle, fiind repliat pe glomerul şi urmînd un traiect rectiliniu în zona externă a medularei şi mai apoi, sinuos şi întortocheat în zona corticală a rinichiului. Lungimea totală a tubului distal măsoară 5—7 mm, iar diametrul exterior, 20—50 microni. Traiectul său îl pune în contact direct cu polul vascular al glomerulului la nivelul căruia ia parte la formarea aparatului juxtaglomerular. Epiteliul acestui segment al nefronului este alcătuit din celule cilindrocubice cu limite celulare distincte, fără margine în perie, ci cu rari microcili şi cu formaţiuni filamentoase în regiunea sa bazală. În general, celulele din această zonă păstrează caracteristicile ultrastructurale ale tubului contort proximal. Diferenţele existente între aceste două feluri de celule constau numai din deosebiri cantitative şi calitative în ceea ce priveşte procesul de reabsorbţie pe care nefronul îl efectuează în aceste zone.

Spre lumenul tubului se deschid numeroase vacuole, care par a fi secţiuni prin anumite formaţiuni secretoare sau canale invaginate. Formaţiile secretoare par a fi locul de eliminare al amoniacului. La acest nivel, se mai remarcă prezenţa aparatului lui Golgi şi o bogăţie mitocondrială remarcabilă. Aceştia din urmă au dimensiuni variate de 3 microni, 1 micron şi 0,3 microni şi sînt constituiţi dintr-un sistem de triple membrane datorită aranjării speciale a gra-

nulelor de acid ribonucleic. Cele mai bogate mitocondrii se întîlnesc la baza celulelor.

Tubul contort distal vine în contact direct pe o porțiune limitată cu peretele vasului aferent, înaintea pătrunderii acestuia în glomerul. La acest nivel, celulele epiteliale devin voluminoase, îngrămădite palisadic cu un aparat Golgi în regiunea bazală, fără bastonașe și cu o regiune apicală întunecată și granulară. Acest ansamblu structural se numește *macula densa,* deoarece constituie o placă densă și eliptică atașată prin intermediul membranei bazale tubulare, fără interpunere de capilare, la celulele epiteloide ale aparatului neuro-mio-arteriolar juxtaglomerular.

Macula densa a lui Zimmermann ar fi sediul unei secreții enzimatice și endocrine, care ar regla prin intermediul aparatului juxtaglomerular calibrul arteriolei aferente și, prin urmare, debitul sanguin în glomerul.

e) Tubii colectori

Au o lungime de 20—22 mm și un diametru exterior ce crește progresiv pînă în apropierea papilei unde atinge aproximativ 200 microni. În primele lor segmente, tubii colectori sînt alcătuiți structural de un epiteliu cuboid, cu nuclei hipercromatici și citoplasmă clară, iar mai apoi, de un strat epitelial cilindric.

Studii histologice efectuate cu microscopul electronic au demonstrat existența, în această porțiune a nefronului, a două tipuri de celule :

— un tip de *celule întunecate* așezate pe partea superioară, în locul unde se deschid orificiile tubilor distali ;

— un tip de *celule clare* situate în partea de jos spre orificiul de deschidere în papilă.

Primele celule prezintă o infrastructură bogată, asemănătoare tubului distal și au rol în funcția de concentrare a urinei.

Celulele clare, spre deosebire de cele de mai sus, au o infrastructură săracă ; ele par că nu au nici un fel de rol funcțional. Clarke și colaboratorii cred că intercalarea celor două tipuri de celule n-ar fi decît expresia unor stări funcționale diferite la care se găsesc, în anumite perioade, elementele epiteliale. O serie de investigații efectuate de Oliver demonstrează predominența celulelor întunecate în stările de hipopotasemie. Cercetări mai recente ale lui Ullrich, acordă o importanță funcțională deosebită acestei porțiuni a nefronului, considerată altădată ca un simplu canal de scurgere a urinei terminale.

Deși, celulele tubului colector sînt expuse la modificările importante ale concentrării electroliților și ureei și la o aprovizionare redusă cu substanțe nutritive și oxigen (din cauza contracurentului de difuziune), totuși ele pot juca un rol esențial în schimbul de sodiu și hidrogen și în procesul secreției de amoniac.

Lungimea totală a unui nefron este de 30—38 mm, însumînd pentru toate elementele din ambii rinichi, 70 km și o suprafață tubulară de 6 m² (6).

Descrierea de mai sus se aplică nefronilor care se găsesc situați în cele 2/3 externe ale corticalei renale și constituie 85% din numărul lor total. Restul de 15% sînt situați în 1/3 internă a cortexului renal și se numesc juxtaglomerulari, după denumirea dată de Heggie acestei regiuni. Ei se deosebesc structural de primii prin faptul că prezintă glomeruli ceva mai largi, tubii mai lungi și sînt situați în regiunea medulară a rinichiului. Ansele lui Henle la acest tip de nefroni (juxtaglomerulari) sînt mai lungi, iar segmentul mai întins decît la cei corticali. Irigarea sanguină este de asemenea diferită.

Există din ce în ce mai multe păreri în ceea ce privește lipsa de proporționalitate armonică dintre diferite părți componente ale nefronului. Proporțiile de mărime între diferite segmente ale nefronului este necesar a fi păstrate spre a se putea asigura o balanță funcțională glomerulo-tubulară normală. Nepotrivirea glomerulo-tubulară (glomerulo-tubular imbalance) anatomică și funcțională, care există și în cazuri normale, se poate accentua în stările patologice prin alterări funcționale și organice ale glomerulilor și tubilor.

Dubla încărcare cu o substanță reabsorbabilă (glucoză) și cu una secretabilă (PAH) poate pune în evidență o eventuală disociere morfo-funcțională, determinată de existența unor mase mari de nefroni, care prezintă dezechilibru glomerulo-tubular. Existența a două tipuri de diabet renal pare a se datora acestei disfuncții glomerulo-tubulare.

Așa-numita „funcționare intermitentă a glomerulilor" pusă în evidență în vivo prin micropuncții și explorări funcționale de către Berlinger și colaboratorii ar putea fi responsabilă de diferențierea funcțională.

Acest fapt readuce în discuție problema scurt-circuitelor prin care Trueta căuta să explice inegalitatea de flux sanguin de la un segment renal la altul, prin distribuirea sîngelui sub anumite influențe la cele două grupe de glomeruli situați în zona corticală sau juxtaglomerulară a rinichiului. În acest sens, trebuie subliniate cercetările lui Burghele și colaboratorii care prin radiomicroangiografie renală au pus în evidență, la bolnavii șocați, existența unor by-pass-uri.

f) Tubii lui Bellini

Odată cu includerea tubilor colectori în sistemul funcțional renal locul de simplu canal de scurgere al urinei definitive l-au luat tubii lui Bellini. Aceștia iau naștere din unirea succesivă a mai multor canale colectoare, care formează un tub relativ larg și scurt ce varsă urina în bazinetul renal la nivelul vîrfurilor papilare.

Interstițiul renal

Țesutul interstițial renal provine, pe de o patre, din capsula renală, care trimite în profunzime numeroase prelungiri fibroase fine, iar, pe de altă parte, din țesutul conjunctiv, care înconjoară vasele sanguine limfatice și filetele nervoase.

La adult, țesutul interstițial renal este puțin dezvoltat. El este format dintr-o tramă fină și laxă de fibre colagene și reticulare, în care se găsesc numeroși fibroblaști și mai puține plasmocite, histiocite și mastocite. Testul interstițial este mai abundent în regiunea medulară decît în cea corticală. Această dezvoltare devine foarte evidentă cu cît se apropie mai mult de zona papilară. În jurul glomerulilor și tubilor, țesutul colagen este dispersat sub forma unor fibrile izolate. Grupat sub formă de fasciule, apare numai împrejurul vaselor renale.

Rolul țesutului interstițial renal a fost evidențiat odată cu progresul studiilor privitoare la mecanismul formării și concentrării urinei atît în condiții fiziologice, cît și în condiții patologice.

Dezvoltarea mai importantă a tuturor elementelor constitutive ale interstițiului renal apare mai pregnantă în cursul evoluției nefropatiilor care se însoțesc de distrugerea parenchimului renal. În stadiile avansate ale nefropatiilor, parenchimul interstițial renal reprezintă cea mai mare parte din masa rinichilor. În aceste circumstanțe, similar proceselor de ciroză din alte organe, parenchimul renal apare dispersat și fragmentat de către interstițiul renal.

2. Principii generale de fiziologie renală

Alături de inimă, plămîni și creier, rinichiul este cel mai important organ al corpului omensc. Ca organ excretor, el joacă rolul depurator pentru toate deșeurile diferitelor metabolisme, iar, ca reglator al mediului intern, el ține sub dependența sa constanța diferitelor caracteristici ale lichidului extracelular : volum, tonicitate și echilibru acido-bazic.

Termenul de „filtru miraculos" atribuit de fiziologia clasică rinichiului este astăzi depășit întrucît, în afară de rolul său bazat pe mecanisme de filtrare și concentrare, acest organ efectuează o muncă mult mai complexă.

Rinichiul trebuie considerat *ca un sistem care reglează în mod continuu, cu economie de energie,* o serie de echilibre delicate fiziologice indispensabile menținerii unei omeostazii interne, fără de care fenomenul biologic al vieții nu poate exista.

Teoria filtrației-reabsorbției, întrevăzută încă de Ludwig în 1844, a căpătat o fundamentare teoretică și experimentală prin cercetările lui Cushny, Rehberg și Richards. Această teorie acceptată astăzi permite o explicație satisfăcătoare a funcției excretorii a rinichiului și o aplicare practică a diferitelor teste de explorare funcțională renală.

Teoria filtrației-reabsorbției a lui Cushny (1917) infirmă toate celelalte supoziții anterioare, demonstrînd în același timp că rinichiul ca emonctor al organismului își desfășoară activitatea sa prin două mecanisme fundamentale :

— unul este de *natură fizico-chimică,* se petrece la nivelul anselor glomerulare și permite formarea unui ultra-filtrat plasmatic hemato-izotonic privat de coloizi ;

— altul este un proces mai complex, mai mult *biochimic* și mai puțin fizico-chimic, care transformă ultrafiltratul în urină.

După cum s-a mai subliniat, rolul principal al rinichiului este acela de element excretor. Astfel, din ultra-filtratul glomerular, care conține toate substanțele prezente în plasmă, cum ar fi de exemplu dejecțiile azotoase (ureea) sau unii metaboliți foarte utili organismului (glucoză, sare, apă), tubul urinifer reabsoarbe acestea din urmă lăsîndu-le a fi excretate pe cele dintîi *(Fig. 6).*

Glomerulul acționează ca un ultra-filtru. Sîngele care circulă în corpusculul lui Malpighi este supus la o presiune ce oscilează între 70—80 mmHg. Această presiune determină procesul de ultra-filtrare. Acestei presiuni i se opune presiunea osmotică a pool-ului proteic (25—30 mmHg) și cea din capsula lui Bowman, care ar fi de circa 5 mmHg. Din acest bilanț total rezultă o presiune pozitivă de 35 mmHg, care face ca în fiecare minut, 120—130 ml filtrat să ia drumul tubilor. Diferența dintre aceste trei presiuni antagoniste se numește *presiune de filtrare sau eficientă.*

Solicitarea maximă în procesul de filtrare renală aparține presiunii hidrostatice, adică presiunii sanguine existentă în capilare. Ea reprezintă 2/3 din presiunea din aortă, atingînd la nivelul renal 70—75 mmHg. În acest fel, procesul de ultra-filtrare este rezultatul

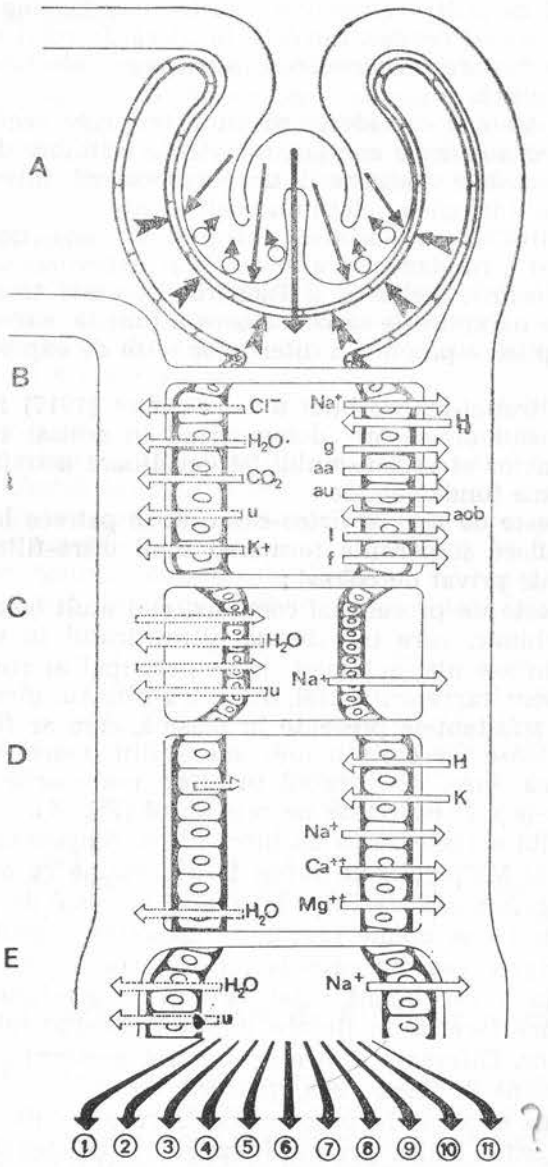


Fig. 6. *Schema funcțională a nefronului.*
(După G. Gondoni : Rassegna medica e culturale, 1966, XLIII, 16).

unui joc de presiune care, spre a avea loc, nu are nevoie de nici un fel de aport de energie.

Ultrafiltratul care se adună în spațiul din capsula lui Bowman conține glucoză, sodiu, clor, potasiu, fosfați, sulfați, uree, acid uric etc. Prelucrarea ultrafiltratului glomerular începe la nivelul tubului contort proximal printr-un proces intens de reabsorbție, care retrimite prin capilarele peritubulare un procent de 70—80% din apa filtrată în circulație. Totalmente sau aproape total, sînt reabsorbite așa-zisele substanțe cu „prag înalt" : glucoza, aminoacizii, ionii de clor etc.

Atît la nivelul tubului proximal cît și în ansa lui Henle și tubul distal, sînt reabsorbite parțial substanțele cu „prag mijlociu" (ionii de potasiu) și acele cu „prag jos" (ureea, acidul uric, fosfații). Pentru așa-zisele substanțe „fără prag" (creatinina, sulfații etc.) nu se produce nici un fel de reabsorbție.

La nivelul tubului distal, epiteliul produce amoniac, care, combinîndu-se cu acizii formează săruri de amoniu, pe care rinichiul le excretă ca atare. Tot la nivelul tubului distal și în mai mică măsură în canalul colector, fosfații alcalini se transformă în fosfați acizi. Acesta este un mecanism de reglare care servește la menținerea nealterată a pH-ului sanguin și a lichidelor din organism.

Reabsorbția de la nivelul tubului contort distal are caracter „facultativ" și depinde de diferite exigențe pentru menținerea inalterată a diferitelor echilibre organice.

De-a lungul tubului urinifer, filtratul glomerular cu compoziția sa de plasmă deproteinizată suferă o serie de transformări succesive, care au ca rezultat eliminarea urinei definitive. Diferențele între cele două urine sînt atît de ordin calitativ cît și cantitativ și privesc îndeosebi concentrațiile de ioni de hidrogen, cît și presiunea osmotică. În urma procesului de reabsorbție, cei 120—130 ml de filtrat glomerular dintr-un minut, se transformă în circa 2 ml urină, ce conține într-o concentrație mare, pe lîngă uree și acid uric, și alte substanțe.

Tabelul următor, imaginat de Kimber și colaboratorii, permite a se face o idee asupra procesului de concentrare pe care-l efectuează rinichiul în ceea ce privește substanțele filtrate din plasmă (Tabelul de la p. 26).

În ceea ce privește diferențele de concentrare ale ionilor de H^+, tubul urinifer poate modifica pH-ul urinii definitive printr-un proces de acidificare pînă la 4,4 sau de alcalinizare, pînă la valoarea pH-ului de 8.

Concentrația osmotică a plasmei, care este egală cu 300 mOsm/l, poate atinge în urină valori ce variază între 50—1 200 mOsm/l.

Substanţa	Concentraţia în plasmă %	Concentraţia în urină %	Numărul de concentraţii efectuate de rinichi
apă	90—93	95	—
proteine, grăsime	7— 9	—	—
glucoză	0,1	—	—
uree	0,03	2	60
creatină	0,001	0,075	75
acid uric	0,004	0,05	12
sodiu ionic	0,32	0,35	1
potasiu ionic	0,02	0,15	7
amoniu ionic	0,001	0,04	40
calciu ionic	0,008	0,014	2
clor ionic	0,37	0,6	2
fosfat ionic (fosfor)	0,009	0,15	16
fosfor	0,002	0,18	90

Aceste transformări calitative şi cantitative au putut fi puse în evidenţă prin micropuncţii efectuate la diferite etaje ale nefronului de către Richards mai întîi ; ulterior, de Wirz şi colaboratorii, de Gottschalk şi colaboratorii şi alţii.

Cele mai importante funcţii ale rinichiului sînt :

1. *Funcţia excretorie* (eliminarea din organism a produşilor rezultaţi din catabolism şi a substanţelor străine pătrunse accidental în organism).
2. *Funcţia de reglare a echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic* (reglarea volumului, a tonicităţii şi a echilibrului acido-bazic a lichidelor din organism).
3. *Funcţia de reglare a presiunii arteriale.*
4. *Reglarea eritropoiezieî medulare.*
5. *Alte funcţii umoralo-endocrine.*

Factorii care influenţează funcţionarea nefronului

Părţile constituiente ale nefronului îşi modifică funcţiile lor cînd sînt influenţate de diferite tulburări ale organismului sau cînd trebuie să se adapteze funcţional, la necesităţile de moment ale acestuia.

a) Influenţa factorilor circulatori asupra funcţiei glomerulare

Structura glomerulară, constituită din anse capilare, predispune la modificări funcţionale importante în orice schimbări circulatorii. Totul se petrece ca şi cum filtratul glomerular ar depinde direct de presiunea şi volumul lichidului care trece prin filtru. Astfel, în cadrul tulburărilor vaso-motorii, spasmul arteriolar antrenează o diminuare a filtraţiei glomerulare sau chiar o abolire a ei, adică anurie. Acest fapt se observă în ischemia corticală prin fenomenul Trueta.

În colapsul vascular, scăderea presiunii sanguine încetineşte funcţia glomerulară, determinînd oligurie sau chiar anurie. În acelaşi sens acţionează şi toate cazurile susceptibile de a antrena o scădere a debitului sanguin, fie că este vorba de o diminuare a masei sanguine sau de micşorare a vitezei circulatorii. Acest lucru poate fi întîlnit în anuriile postoperatorii, unde corijarea deshidratării determină normalizarea debitului sanguin, care apoi, prin restabilirea filtraţiei, duce la reapariţia diurezei.

b) Factorii neuro-hormonali şi funcţiile tubulare

Apa şi sodiul sînt cele mai importante substanţe reabsorbabile din filtratul glomerular. Ele ţin sub dependenţa lor fiziopatologia mediului interior. Controlul reabsorbţiei acestor două substanţe este încredinţat celor două sisteme importante : neurohipofiza şi corticosuprarenala. Influenţa neurohipofizei asupra reabsorbţiei hidrice este îndeajuns de cunoscută. Hipofiza posterioară, ea însăşi sub controlul diencefalului, secretă un hormon antidiuretic răspunzător de reabsorbţia tubulară de apă. Hipersecreţia hormonului antidiuretic determină oligurie şi retenţie hidrică, în timp ce absenţa incretorie se traduce prin diabet insipid (poliurie abundentă şi ireductibilă).

În privaţiunea de apă, hormonul antidiuretic stimulează pomparea activă a apei în porţiunea distală a tubului contort. Prin extrucţia apei, electroliţii sufăr concentraţii mari, iar urina este de volum redus şi de concentraţie crescută.

S-au izolat pînă în prezent trei hormoni antidiuretici : *arginin-vasopresina* (prezentă la mamifere, inclusiv omul), *lizinvasopresina* (la porc) şi *arginin-vasotocina* (la păsări, reptile, anfibii). Aceşti hormoni au, după cum se observă, o compoziţie chimică apropiată şi acţionează la nivelul rinichiului în mod asemănător. Mai trebuie de reamintit aici şi de *hormonul natriuretic.*

Árginin-vasopresina are trei funcţii majore în omeostazia apei şi a sării : activitate antidiuretică, activitate de secreţie de ACTH şi activitate de stimulare directă a cortexului suprarenalei.

Rolul suprarenalei este destul de important în reabsorbţia sodiului şi apei. Dezoxicorticosteronul, cortisonul şi aldosteronul determină, în grade variate, creşterea reabsorbţiei de Na şi excreţia potasiului.

Aldosteronul (mineralocorticoid) este secretat cu atît mai mult cu cît nevoile organismului de Na sînt mai marcante. El stă sub controlul hipofizei. Se pare că în afară de aldosteron, controlul excreției minerale este efectuat de către androgeni și de unii compuși glicoproteici. Rolul lor este mai mic decît al aldosteronului. *Cortizonul*, în afară de rolul său în reabsorbția și excreția sodiului și potasiului, mai determină și o diminuare a reabsorbției distale de apă.

Răspunsul diuretic la o încărcare cu apă, care este mult diminuat în urma suprarenalectomiei, este restabilit de către cortizon fără să se poată constata o creștere a filtrației glomerulare.

Atît *adrenalina* cît și *noradrenalina*, în afară de influența lor asupra filtrației glomerulare, joacă un rol deosebit de important în unele funcții de transport tubular.

Parathormonul acționează la nivelul tubului renal influențînd excreția de calciu și fosfor.

Hormonii oestrogeni influențează transportul tubular determinînd o reducere a eliminării de Na și Cl, fără variații concomitente ale filtrației glomerulare și a fluxului plasmatic renal.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. *Albright F., Reifenstein C. jr.*: Parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore, 1948; 2. *Beck R. N.*: Clin. Sci., 1958, 17, 37; 3. *Berliner R. W.*: Circulation, 1960, 21, 892; 4. *Black D. A. K., Milne M. D.*: Clin. Sci., 1952, 11, 397; 5. *Beyer R. H.*: Pharm. Rev., 1950, 2, 227; 6. *Braun-Mennendez E., Fasciolo L. F., Munoz J. M.*: Rev. Soc. Arg. Biol., 1939, 15, 420; 7. *Cort J. H., Richardus N. B.*: Nephron, 1968, 5, 401; 8. *D'Amico G.*: Insuficienta renale. La Medicina Internazionale. 1965, 4, 15; 9. *Fica V., Costică I.*: Explorarea morfofuncțională a rinichiului în practica medicală. Edit. Medicală Buc. 1969; 10. *Gondoni G.*: Rasegna medica e culturale, 1966, 1, 16; 11. *Hamburger J., Ryckwaert A., Duizen A., Argant N.*: Presse Méd., 1948, 56, 721; 12. *Labadie P.*: Rev. Prat, 1956, 22, 2453; 13. *Lupu A., White F. N., Maxwell M. H.*: Presse Méd. 1969, 55, 2107; 14. *Marsh D. J.*: Nature, 1966, 280, 1179; 15. *Peters L.*: Pharm. Rev. 1960, 12, 1; 16. *Pitts R. F.*: Physiology of the kidney and body fluids. Year Book, Chicago, 1963; 17. *Reubi F.*: Schweiz Med. Wschr., 1954, 84, 19. 18. *Russu G.*: IInd Intern. Congr. Nephrol. Praga, 1963.

II. PRINCIPALELE SINDROAME RENALE

A. SINDROMUL NEFROTIC

Sidromul nefrotic este un complex clinic și biologic caracterizat prin edeme, proteinurie masivă, hipoprotidemie cu hipoalbuminemie și hiperlipidemie.

Această grupare de simptome este determinată de numeroase cauze și este reprezentată de leziuni variate, evoluție și prognostic diferite și terapie neuniformă.

Simptomul major al sindromului nefrotic este *proteinuria*. Ea poate fi întîlnită și în alte manifestări clinice și biologice, fără a se însoți totdeauna de un sindrom nefrotic. Din această cauză, pentru definirea sindromului nefrotic, devine obligatorie asocierea proteinuriei de prezența edemelor, hipoprotidemiei, hipercolesterolemiei, lipuriei și a cristalilor birefringenți în urină.

Deoarece, definiția sindromului nefrotic se învîrtește în jurul proteinuriei și hipoalbuminemiei, numeroși nefrologi pun ca prime condiții pentru existența lui prezența unei proteinurii superioară valorii de 3,5 g/24 ore și a unei hipoprotidemii inferioară cifrei de 55 g/l. Această definiție, care pentru unii pare a fi prea largă, reprezintă în realitate concepția sindromului nefrotic, care ea însăși devine discutabilă, mai ales în cazurile limită. Este destul de riscant să se vorbească de existența sau de absența unui sindrom nefrotic numai pe baza prezenței unei proteinurii de 3,5 g/24 ore și a unor semne clinice și biologice, care pot fi întîlnite și în alte boli ale rinichiului. Din această cauză, pentru diagnosticul unui sindrom nefrotic, importanță capitală o au atît recunoașterea proteinuriei cît și precizarea originei ei. Celelalte semne clinice și biologice nu au decît un rol subsidiar atît în precizarea diagnosticului de sindrom nefrotic, cît și în sugerarea aspectului evolutiv al acestei afecțiuni.

Proteinuria a fost descrisă prima dată în 1895 de către Dekkens, iar Wells în 1912 a demonstrat relațiile existente între prezența edemelor și a proteinuriei. De altfel, încă cu mult timp înainte, Hippocrate intuise că urina cu spumă era un semn de boală renală, iar mai tîrziu, în 1827, Bright a fost primul care a demonstrat relațiile dintre bolile renale și proteinurie.

În 1905, Fr. Müller propune termenul de nefroză pentru a defini o boală renală degenerativă, însă acest lucru a fost acceptat numai după împărţirea bolilor renale, de către Volhard şi Fahr în 1914, în nefroze, nefrite şi nefroscleroze. Această clasificare a bolilor renale s-a făcut atunci pe baza criteriului anatomo-clinic.

În prezent, termenul de nefroză nu mai este întrebuinţat în anatomopatologie şi medicina clinică, în locul lui fiind preferat acela de sidrom nefrotic. În general, o definiţie ideală ar fi exhaustivă şi, implicit, ar trebui să se bazeze măcar în parte şi pe factorii etiopatogenici.

Etiologie

Avîndu-se în vedere că toate proteinuriile suficient de importante pentru a antrena un sindrom nefrotic sînt de origine glomerulară, este logic ca, chiar de la început, să se împartă această entitate morbidă în *sindroame nefrotice primitive* (cînd atingerea glomerulară este primară) şi *în sindroame nefrotice secundare* (cînd lezionarea glomerulară apare în cursul unei boli extra-renale).

Este, de asemenea, necesară precizarea, dacă un *sindrom nefrotic este pur sau impur. Sindromul nefrotic pur* se caracterizează printr-o hematurie puţin importantă sau chiar absentă şi prin absenţa hipertensiunii arteriale şi a insuficienţei renale cronice. *Sindromul nefrotic impur* prezintă, în afara aspectelor clinico-biologice caracteristice, hematurie microscopică, hipertensiune arterială şi insuficienţă renală cronică.

SINDROAMELE NEFROTICE PRIMITIVE sînt cu mult mai frecvente decît cele secundare, mai ales la copil. Ele corespund celor mai diverse afecţiuni. Din acest grup face parte în primul rînd sindromul nefrotic pur sau idiopatic, cunoscut altădată sub termenul de nefroză lipoidică pură şi care se întîlneşte foarte frecvent la copii şi, aproape excepţional, la adulţi.

De multe ori, aceste sindroame nefrotice sînt numai aparent primitive întrucît, în antecedentele bolnavilor sau în perioada care precede apariţia primelor manifestări ale bolii, se pot evidenţia diverse infecţii de origine streptococică (infecţii amigdaliene, rinofaringiene etc). După cum afirmă numeroşi autori printre care Zozin şi colaboratorii, există mari dificultăţi în a afirma, în mod sigur, legătura dintre infecţie şi sindromul nefrotic. Întrucît, în majoritatea cazurilor de sindrom nefrotic primitiv, mai ales la copii, nu se găseşte nici o etiologie, se admite în prezent că sindroamele acestea reprezintă un mod de expresie al unor glomerulite cum ar

fi, de exemplu, sidromul clinic stereotipic al glomerulonefritei acute. Se ştie, de asemenea, foarte bine că un sindrom nefrotic primitiv poate complica evoluţia unei glomerulonefrite acute şi ar fi nelogic de separat aceste sindroame nefrotice post-glomerulonefrită acută de alte sindroame nefrotice primitive. Din această cauză, sindroamele nefrotice primitive pot fi clasificate numai pe baza criteriului histopatologic, întrucît, cel etiologic este nesigur şi în numeroase cazuri, imposibil de precizat.

Zozin împarte *sindroamele nefrotice primitive* în :

a) *sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime.*
b) *sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare membranoase.*
c) *sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare proliferative.*
d) *sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare sclerozante.*
e) *sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare focale.*

SINDROAMELE NEFROTICE SECUNDARE

Prin termenul de sindroame nefrotice secundare se înţeleg acele sindroame nefrotice a căror etiologie poate fi precizată prin anamneză, examen clinic şi investigaţii biologice şi histologice.

Toate sindroamele nefrotice secundare prezintă semne clinice şi biologice comune, consecinţă directă a proteinuriei. Ele se individualizează însă prin unele particularităţi semiologice şi mai ales prin semnele clinice şi biologice proprii ale bolii iniţiale. Numărul afecţiunilor cu rol etiologic în determinarea sindroamelor nefrotice secundare este destul de ridicat. Cele mai frecvente cauze sînt următoarele :

1. *Sindroamele nefrotice din cursul sau după unele boli generale :* amiloidoza primitivă sau secundară, lupusul eritematos diseminat, mielomul multiplu, diabetul zaharat, purpura reumatoidă, hemoglobinozele, sindroamele paraneoplazice, periarterita nodoasă.

2. *Sindroamele nefrotice secundare unor nefropatii a căror cauză se cunoaşte :* glomerulonefrita poststreptococică, nefropatia gravidică, nefritele interstiţiale cronice.

3. *Sindroamele nefrotice din boli ale aparatului cardio-vascular* (sindroamele nefrotice mecanice) : obstrucţia vaselor renale, tromboza venei cave inferioare, pericarditele constrictive, insuficienţa cardiacă congestivă, insuficienţa tricuspidiană.

4. *Sindroamele nefrotice din afecţiunile parazitare şi infecţii generale :* paludismul, sifilisul, tuberculoza.

5. *Sindroamele nefrotice toxice sau prin hipersensibilitatea medicamentoasă* (săruri de de aur, de Hg, de Bi, trimetadion, parametadion etc) : înţepături de insecte, muşcături de şarpe, polen, sero şi vaccinoterapie, dermatita toxică prin contact cu coaja de stejar etc.

6. *Sindromul nefrotic secundar unei boli infecţioase :* endocardita lentă malignă, boala incluziilor citomegalice, herpes zoster, tifosul exantematic, jejuno-ileita.

7. *Sindroamele nefrotice ereditare :* sidromul nefrotic familial.

8. *Sindromul nefrotic de alte cauze :* boala periodică, din cursul transplantelor de organe.

Aspectul clinic şi biologic al sindromului nefrotic

Sindromul nefrotic se întîlneşte în egală măsură atît la sexul masculin cît şi la cel feminin. El poate apare la orice vîrstă. Cînd apare la naştere poartă denumirea de sindrom nefrotic congenital, familial sau infantil. La copii, acest sindrom este de cele mai multe ori, primitiv sau idiopatic. Incidenţa maximă este între 2—4 ani. La tineri şi la adulţi se observă în egală măsură atît sindromul nefrotic primitiv cît şi cel secundar. Apariţia unui sindrom nefrotic la o femeie tînără sugerează existenţa unei nefropatii lupice.

Sindromul nefrotic se poate instala fără antecedente patologice. În unele cazuri, în antecedentele mai îndepărtate sau mai apropiate se găsesc infecţii faringiene sau ale căilor respiratorii etc. În asemenea circumstanţe, aceste sindroame nefrotice sînt de cele mai multe ori considerate a fi primitive sau aparent primitive, deoarece nu există destul de suficiente elemente pentru a stabili cu exactitate că infecţiile de mai sus au putut reprezenta un factor etiologic al acestui proces morbid. La circa 30% din cazuri există o posibilitate reală de a stabili o legătură directă între anumite boli şi apariţia sindromului nefrotic. În asemenea cazuri, este vorba de sindroame nefrotice secundare.

Debutul sindromului nefrotic este variat. În cele mai multe cazuri, acesta se instalează însă insidios, manifestîndu-se prin cefalee, oboseală, anorexie, paliditate etc. Numai rareori, debutul bolii este brutal, manifestîndu-se printr-un sindrom edematos important. În alte cazuri, primul semn este proteinuria izolată, cu caracter evolutiv progresiv, ce este depistată cu totul întîmplător.

Simptomatologia clinică

Majoritatea simptoamelor clinice sînt sub dependenţa directă sau indirectă a proteinuriei. De obicei, bolnavul consultă medicul pentru apariţia unor edeme subcutanate generalizate sau nu şi din cauza descoperirii întîmplătoare a unei proteinurii cu ocazia unui examen sistematic, mai ales în cazurile cînd există o boală susceptibilă de a se complica cu un sindrom nefrotic.

Simptomul clinic major caracteristic sindromului nefrotic este *edemul*. În general edemul este mai important în sindromul nefrotic primitiv, cu leziuni glomerulare minime, decît în sindroamele nefrotice din cursul glomerulonefritei sau în cele secundare. Edemele sînt albe, moi, prezintă semnul godet-ului, sînt foarte difuze, predominante la faţă dimineaţa şi la gambe seara. Epanşamentele seroase sînt frecvente : ascita, epanşament pleural, hidrocel. Edemele viscerale sînt mai puţin frecvent observate în prezent (edemul laringian, edemul cerebral).

Sindromul nefrotic poate fi lipsit de edeme, existenţa lui fiind atestată doar pe baza semnelor urinare şi umorale. Aceste cazuri sînt încadrate în aşa-zisa „formă uscată" a sindromului nefrotic.

La copil, deperdiţia protidică este suficient de importantă pentru a determina o tulburare nutriţională. Astfel, se observă deseori o oprire a creşterii, agravată îndeosebi de corticoterapie. Ea se însoţeşte de o amiotrofie importantă, mascată deseori de prezenţa edemelor. Tegumentele sînt uscate, cu tendinţă la intertrigo, unghiile sînt sfărîmicioase şi striate, părul uscat şi friabil şi frecvenţă crescută a cariilor dentare. Chiar şi în cazurile în care lipseşte anasarca, pavilionul urechii este lipsit de elasticitatea lui normală.

Se mai remarcă, în special la copii, existenţa unor leziuni osoase, caracterizate radiografic printr-un traiect linear, îngustat a oaselor lungi şi printr-o tramă osoasă estompată şi anormal de transparentă. Nu rareori la aceste tulburări se adaugă şi o hepatomegalie moderată. Ea se observă mai frecvent în cazurile de sindroame nefrotice prelungite şi grave.

Presiunea arterială variază în raport cu tipul de sindrom nefrotic şi cu extensia leziunilor renale. Astfel, ea este normală sau chiar scăzută în sindroamele nefrotice cu leziuni minime şi crescută în sindroamele nefrotice secundare din glomerulonefritele proliferative, din lupusul eritematos diseminat şi din diabet. Creşterea presiunii arteriale este întovărăşită de obicei de o insuficienţă renală mai mult sau mai puţin accentuată.

Semnele oculare. În general, în sindroamele nefrotice pure, care evoluează fără hipertensiunea arterială, fundul de ochi este normal. Numai în cazurile însoţite de hipertensiunea arterială, poate fi observată o retinopatie vasculară. La bolnavii cu sindrom nefrotic secundar din lupusul eritematos diseminat, se poate întîlni aşanumita „retinopatie disorică". Rareori poate fi evidenţiată prezenţa unor plăci galbene şi strălucitoare de origine colesterolică, situate în corpul vitros posterior. Alte semne clinice sînt reprezentate de fenomenul „sludge" (aglutinarea hematiilor), care este determinat probabil de alteraţiile crasei proteice şi lipidice a serului.

Semnele generale sînt mai evidente la copil, în formele severe şi prelungite şi mai rar întîlnite la adult. Ele se manifestă printr-o *paliditate moderată tegumentelor* datorită atît anemiei cît şi edemului. La unii bolnavi se poate remarca existenţa unei *subfebrilităţi*, care pînă în prezent nu a putut căpăta vreo explicaţie plauzibilă. Tulburările din partea *aparatului digestiv* se traduc prin *sete, inapetenţă* şi *diaree cronică*. Importante pot fi de asemenea şi tulburările de ordin nervos, care se manifestă clinic prin oboseală, anxietate şi iritabilitate. Ele sînt mai accentuate la copil decît la adult.

Nu există fenomene clinice de hipertiroidism deoarece, în general, metabolismul bazal calculat exact şi raportat la suprafaţa corporală în majoritatea cazurilor este normal sau numai uşor diminuat.

Manifestări biologice ale sindromului nefrotic

A. *SEMNELE URINARE*

În faza edematoasă a sindromului nefrotic *există o oligurie*, în medie de 300—700 ml pe zi. Urina apare colorată deschis, spumoasă şi cu aspect opalescent sau lactescent, avînd în general o reacţie neutră. În unele cazuri, în urină poate fi decelată şi urobilină.

Densitatea urinară este crescută, variind între 1030—1035, în perioada de stare a bolii. Ea scade numai într-un stadiu avansat, atunci cînd edemele se topesc sau cînd evoluţia se face către insuficienţă renală sau în caz de sindrom nefrotic secundar.

Proteinuria reprezintă semnul cardinal şi indispensabil pentru definirea sindromului nefrotic. Ea este, prin definiţie, superioară valorii de 3,5 g/24 ore, atingînd uneori concentraţii de 10—20 g‰ sau şi mai mult (pînă la 60 g‰). Importanţa proteinuriei este foarte variată de la bolnav la bolnav şi chiar la acelaşi bolnav, de la o zi la alta. În timpul perioadelor de remisiune, proteinuria poate să scadă foarte mult sau să dispară complet.

Diferiţi factori, cum ar fi intoxicaţiile, infecţiile, eforturile fizice, regimul alimentar hiperprotidic, pot exagera proteinuria. Apare astfel, utilă determinarea zilnică a proteinuriei şi raportarea ei la greutatea individului respectiv. Orice pierdere urinară prelungită de proteine mai mare de o lună şi superioară valorii de 0,1 g/Kg pe zi, indică un sindrom nefrotic. Proteinele găsite în urină sînt asemănătoare cu cele din plasmă. Metodele cu proteine plasmatice marcate cu radioizotopi şi analizele imunochimice au confirmat acest fapt cu precizie.

Proporţiile de albunimă şi de diferite fracţiuni ale globulinelor sînt, de cele mai multe ori, asemănătoare cu cele din plasmă. În

acest caz se spune că este vorba de o *proteinurie neselectivă*, al cărei prognostic ar fi nefavorabil.

Pe baza raportului dintre clearance-ul urinar al IgG şi a transferinei se poate aprecia indicele de selectivitate a proteinuriei. Proteinuria este considerată a fi selectivă atunci cînd acest indice este foarte mic (sub 0,2 şi mai ales sub 0,1). Valori mai mari de 0,3 indică o proteinurie neselectivă. Această din urmă situaţie se observă mai ales în sindroamele nefrotice secundare şi în cele primitive, în afară de glomerulonefroza amiloidică. Pe imunoelectroforeza urinară a bolnavilor cu sindrom nefrotic, în afară de prezenţa albuminei în cantitatea crescută apar diferite modificări din partea globulinelor. Astfel, pot apare mai multe α 1-globuline, una dintre ele corespunzînd orosomucoidei (seromucoida α 1), mai multe α 2-globuline printre care ceruloplasmina şi haptoglobina, β 1-globuline în cantitate crescută, β 2-globuline urme.

Aşadar, proteinuria din sindromul nefrotic se caracterizează prin prezenţa în cantitate crescută în albumină şi siderofilină şi prin existenţa a două linii mai evidente în zona α 1-globulinei, dintre care una corespunde seromucoidei α 2. Macroglobulina (α 2M) nu apare constant în urină. Electro şi imunoelectroforeza proteinelor urinare furnizează informaţii utile pentru diagnosticul, evoluţia şi prognosticul sindromului nefrotic.

Astfel, sindromul nefrotic pur cu leziuni glomerulare minime şi evoluţie favorabilă evidenţiază o proteinurie selectivă, caracterizată prin prezenţa albuminei şi lipsa cvasi-totală a globulinelor. Sindroamele nefrotice cu leziuni proliferative, care evoluează către insuficienţă renală cronică prezintă *proteinurie neselectivă*. De data aceasta sînt prezente şi gamaglobulinele cu greutate moleculară crescută.

În *proteinuriile tubulare* din sindroamele nefrotice familiale sau congenitale, precum şi în cele din nefropatiile interstiţiale predomină α 1 şi α 2-globulinele şi o prealbumină.

În sindromul nefrotic se elimină o serie de hormoni tiroidieni şi iodul legat de proteine, proteinele incluse în procesul de coagulare (proconvertina, antitrombina, protrombina), unele fracţiuni ale complementului seric ca izohemaglutinele etc.

La copiii cu sindrom nefrotic se pot observa hiperaminoacidurii şi glicozurii, determinate de o diminuare a procesului de reabsorţie tubulară.

Lipuria (lipiduria) este un simptom urinar constant în sindromul nefrotic, valorile ei putînd atinge cifra de 1 g/24 ore, faţă de 5,5 mg/24 ore, cît este întîlnită la normali. Prezenţa acestui simptom urinar determină aspectul opalescent al urinei. Cu ajutorul micros-

copului cu lumină polarizată se poate pune în evidență prezența colesterolului, trigliceridelor și a fosfolipidelor.

Examenul citologic al sedimentului urinar trebuie totdeauna să se efectueaze corect și cu o tehnică riguroasă. Prezența și gradul unei hematurii microscopice ca și a unei leucociturii patologice, pot oferi indicații folositoare pentru precizarea diagnosticului, mai ales cînd datele obținute sînt repetat confirmate.

Astfel, *hematuria microscopică* definită în practică printr-un debit pe minut al hematiilor superior cifrelor de 2 000—5 000 mm^3 nu este constantă. Nu este totuși frecventă, însă numai rareori depășește 50 000 elemente pe minut. În cursul puseelor evolutive, hematuria se accentuează, pentru ca apoi să diminueze pînă la dispariție după remisia lui. După Hamburger, în sindromul nefrotic pur sau aparent primitiv, hematuria n-ar depăși 10 000 elemente/minut. El crede că există și un raport direct între hematurie și gradul proteinuriei. Astfel, în sindroamele nefrotice cu leziuni glomerulare minime, hematuria este inferioară cifrei de 10 000 hematii/min, în timp ce în cele proliferative ea poate depăși valoarea de 100 000 hematii/min. Pentru motivele arătate, același autor crede că hematuria reprezintă unul din semnele de orientare de cea mai mare valoare în diferențierea sindromului nefrotic pur de sindromul nefrotic din glomerulonefrită.

Prezența unei leucociturii importante, apreciată prin măsurarea debitului minut și a *germenilor în urină,* nu este rară și constituie o mărturie fidelă pentru existența unei infecții urinare, a cărei frecvență anormală se cunoaște în cursul sindroamelor nefrotice.

Evidențierea în sedimentul urinar a *cilindrilor granuloși, hematici sau granulograsoși* nu are, în mod obligatoriu, o semnificație defavorabilă în ceea ce privește prognosticul. Numai existența unor *cilindri granuloși mari,* adevărate imagini ale tubilor renali dilatați, reprezintă mărturia unei lezionări renale importante.

Trebuie de reamintit că prezența corpilor birefringenți în sedimentul urinar ca și aceea a *cilindrilor granuloși* — este o anomalie clasică, însă valoarea sa semiologică este foarte aleatorie.

Ionograma urinară — permite a se constata *existența unei hiperkaliureze* importante cu hiponatriureza (sub 5—10 mEq/l). Această anomalie este în relație cu existența concomitentă a unui hiperaldosteronism secundar. De altfel, și raportul dintre sodiu și potasiu (normal 2/1 sau 3/1) este inversat. Pierderea de potasiu se poate accentua și mai mult atît în cursul tratamentului cu corticosteroizi, cît și în momentul reluării diurezei. Trebuie de subliniat că în cursul evoluției sindromului nefrotic, *calciuria este sub valorile normale.*

B. *SEMNELE UMORALE*

1. *ALTERAȚIILE CRASEI PROTIDO-LIPIDICE A SERULUI*

a) Hipoprotidemia

Proteinele totale sînt constant diminuate pînă la valori ce pot atinge cifra de 40 g/litru. Hipoprotidemia se datorește îndeosebi, diminuării serumalbuminei, care poate atinge valori foarte scăzute (sub 5 g/l). Deoarece valoarea globală a globulinelor serice nu este diminuată, raportul albumine-globuline (cîtul albuminos) este inferior lui 1 (normal 1,6—1,8).

Deși cantitatea globală a globulinelor poate fi normală, totuși separarea lor electroforetică (pe hîrtie, pe gel de amidon sau pe geloză) și imunoelectroforetică permite decelarea unor importante perturbări ale fracțiilor globulinice. Se observă astfel o creștere a orosomucoidelor (serumucoidul α 1), creșterea mai importantă a α 2-globulinelor, adică a fracției haptoglobinice și cea nehaptoglobinică ; creșterea relativă a β-globulinelor totale cu diminuarea siderofilinei. La copil și în cursul puseelor evolutive, IgG-globulinele sînt constant diminuate. Scăderea IgG globulinelor ar putea explica susceptibilitatea deosebită a acestor bolnavi la infecții.

Valoarea fibrinogenului în plasmă este constant crescută, oscilînd între 700—1 000 mg%, față de normal (200—300 mg%), mai ales în timpul unui puseu evolutiv. Această creștere se datorește augmentării haptoglobulinei și glicoproteinelor α 1 și α 2-globulinelor.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) este în mod constant crescută în toate tipurile de sindroame nefrotice, în cursul perioadelor evolutive. Ea se datorește, în cea mai mare parte, creșterii valorii fibrinogenului în plasmă și este independentă de vreo cauză infecțioasă. Ea scade treptat pe măsura ameliorării dezechilibrului protidic.

b) Hiperlipidemia

În marea majoritate a cazurilor de sindrom nefrotic se întîlnește o hiperlipidemie (hiperlipemie), în medie de 15--20 g‰, la care concură toți factorii lipidici și care imprimă serului un aspect lactescent caracteristic. Hiperlipemia nu constituie o caracteristică absolut obligatorie a sindromului nefrotic, întrucît în unele forme, cum ar fi cele secundare (amiloidoză, lupusul eritematos diseminat, diabet) ea poate lipsi. Creșterea lipidelor se datorește tuturor factorilor constituenți din ser : trigliceridele, lecitina și acizii grași. Importanță deosebită o are hipercolesterolemia, care poate exista chiar fără o creștere importantă a lipidelor totale. Prin cercetarea electroforetică se găsește o creștere a betalipoproteinelor serice, în timp ce alfalipoproteinele sînt diminuate. Astfel, raportul beta/alfa este profund

alterat, fenomen demonstrat de către probele simple de floculare, printre care reacţia fenolică a lui Kunkel şi aceea cu sulfat de dextran.

Glicoproteinele studiate prin metoda de separare electroforetică pe hîrtie şi colorare electivă prin glucide sînt global crescute.

c) Diselectrolitemia şi alte anomalii sanguine sînt de mai mică importanţă. Astfel, *hiponatremia* este totdeauna prezentă şi se datoreşte hemodiluţiei. *Hipokaliemia* se produce în urma instalării hiperaldosteronismului secundar. Ea se întîlneşte de asemenea în cursul tratamentului cu glicocorticoizi sau în momentul reluării diurezei.

În cazurile de sindrom nefrotic întovărăşit de insuficienţă renală se poate observa, din contra, *hiperkaliemie. Calcemia* este diminuată, deşi, în majoritatea cazurilor, nu se observă calciurii importante.

În afară de aceste tulburări electrolitice, mai pot apare diminuări ale valorii complementului seric, precum şi a iodului proteic plasmatic.

C. *EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ RENALĂ*

Funcţia renală se cercetează prin determinarea paralelă a ureei sanguine şi a ureei urinare din 24 ore. În perioade de edeme a sindromului nefrotic, este foarte posibil de remarcat o *hiperazotemie tranzitorie* fără scăderea ureei urinare. Se ştie de altfel, că probele funcţionale renale sînt foarte dificil de efectuat la bolnavii cu edeme şi cu diureză scăzută. Cu toate acestea, clearance-ul creatininei şi al ureei şi proba de concentrare pot furniza indicaţii folositoare. Această din urmă probă pare a fi mai fidelă pentru aprecierea funcţiei renale la bolnavii cu sindrom nefrotic. Alteraţia probelor funcţionale sugerează un prognostic defavorabil numai cînd insuficienţa renală durează mai multă vreme (luni) şi în afara puseelor edematoase.

În ceea ce priveşte *filtrarea glomerulară,* se constată că ea poate fi normală şi moderat crescută sau scăzută, în sindromul nefrotic pur şi totdeauna diminuată în sindroamele nefrotice impure. *Fluxul plasmatic renal efectiv* este, în general, normal. El poate să scadă cînd edemele sînt mari, în urma diminuării masei sanguine. Această scădere este de obicei reversibilă la bolnavii cu sindrom nefrotic pur.

S-a constatat că sub influenţa unui regim hiperproteic, filtraţia glomerulară cît şi fluxul plasmatic renal scad faţă de valorile normale.

În ultimii ani, în scopul măsurării gradului de porozitate renală a bolnavilor cu proteinurie, s-au propus o serie de tehnici bazate

pe determinarea clearance-ului diferitelor proteine plasmatice. Majoritatea acestor teste utilizează atît metode imunochimice cît şi filtrarea prin gel de Sephadex G.200.

Prin stabilirea unui raport între eliminarea unei albumine cu greutate moleculară redusă şi a uneia cu greutate moleculară crescută, se poate aprecia cu precizie gradul de selectivitate în ceea ce priveşte permeabilitatea membranei bazale. Acest lucru este foarte important pentru precizarea tipului de sindrom nefrotic şi pentru administrarea unei terapii corespunzătoare. Astfel, bolnavii cu sindrom nefrotic la care gradul de selectivitate este crescut, presupune existenţa unor leziuni minime la nivelul glomerulilor, care sînt sensibile la tratamentul cu glicocorticoizi. Reducerea selectivităţii membranei bazale se asociază cu leziuni glomerulare membranoase şi proliferative, în care corticoterapia rămîne ineficace.

D. *EXAMENUL HISTOPATOLOGIC*

Determinarea precisă a leziunilor histologice, care stau la baza oricărui sindrom nefrotic, are o importanţă deosebită pentru fixarea diagnosticului, formularea unui prognostic, ghidarea unei terapeutici şi, eventual, urmărirea evoluţiei atunci cînd ea este defavorabilă. Puncţia-biopsie renală nu este totdeauna indicată. Ea devine indispensabilă din moment ce există o anomalie clinică sau biologică, dacă evoluţia imediată nu este favorabilă şi dacă există contraindicaţii în aplicarea unei terapeutici.

După Hamburger, în sindromul nefrotic se pot observa forme în care predomină : *leziuni ale pereţilor capilari şi forme cu proliferări celulare endo şi extracapilare.*

PATOGENIE ŞI FIZIOLOGIE

Instalarea sindromului nefrotic pune probleme patogenice şi fiziopatologice complexe, care, cu toate progresele de pînă acum ale nefrologiei, nu au fost decît în parte rezolvate. Nici unul dintre numeroasele modele experimentale : imunologice (prin injectare de proteine străine, de săruri heterologice nefrotoxice, macerate de rinichi cu adjuvant de aminonucleosid sau fără), ligatura vaselor renale, administrarea de diferite toxice, nu pot produce boala observată în patologia umană pe plan clinic şi mai ales histopatologic. Mecanismul precis, fără îndoială neunivoc, a sindromului nefrotic rămîne deci şi în continuare necunoscut.

Proteinuria este de origine glomerulară şi se datoreşte în primul rînd unei modificări a permeabilităţii membranei glomerulare şi apoi unui deficit al sistemului tubular al nefronului de a metaboliza proteinele din ultrafiltratul glomerular.

La apariţia proteinuriei concură trei procese fiziopatologice : 1) Filtraţia glomerulară permite ca în urina normală să se găsească în medie 30—50 mg proteine, cu variaţii extreme ce pot atinge chiar şi 200 mg/zi, în raport cu activitata fizică, poziţia ortostatică etc. Proteinele sînt filtrate de către glomeruli prin 2 mecanisme :

a. *ultrafiltraţia,* traversarea proteinelor prin pereţii capilarelor datorită unei diferenţe de presiune ;

b. *difuziunea,* trecerea proteinelor din cauza diferenţei de concentrare, dependentă de gradientul de concentrare a proteinelor pe cele 2 părţi ale membranei şi de timpul de contact al proteinelor cu membrana.

Pînă nu de mult, se credea că traversarea accentuată a proteinelor în urină se datora unui proces patologic care, alterînd structura membranei bazale ar provoca o creştere a numărului şi a dimensiunilor „porilor", care în mod normal, împiedică trecerea lor din plasmă în spaţiul urinifer al nefronului. Pappenheimer şi colaboratorii prin studiul clearance-ului substanţelor macromoleculare (dextran) demonstrează însă că glomerulii posedă posibilitatea de a discrimina moleculele pe baza greutăţii lor moleculare. Mai mult decît atît, studiile ulterioare ale lui Graham şi colaboratorii, bazate pe utilizarea unor mari molecule vizibile la microscopul electronic (peroxidaze) au demonstrat că membrana bazală poate fi, în mod normal, traversată de molecule cu o greutate moleculară inferioară la 200 000. Deoarece, după cum se ştie, cea mai mare parte a proteinelor prezintă o pondere moleculară inferioară (albumina are o pondere moleculară de 69 000), permeabilitatea membranei bazale ar condiţiona o pierdere mare de proteine plasmatice, dacă nu ar interveni alţi factori, printre care cei mai importanţi sînt celulele epiteliale. Aceste celule, aderînd la membrana bazală glomerulară prin intermediul expansiunilor protoplasmatice numite „pediceli", opresc proteinele înglobîndu-le printr-un mecanism de pienocitoză şi, după ce le metabolizează, le restituie în torentul circulator.

2) Reabsorbţia tubulară determină ca 99% din proteinele filtrate prin glomerul să fie reabsorbite, astfel că din cele 30—40 g/24 ore să nu fie eliminate prin urină decît 30—50 mg/24 ore. Această reabsorbţie este efectuată mai ales la nivelul tubului proximal. Aici proteinele sînt scindate în aminoacizi şi, apoi, introduse în „pool-ul" metabolic al organismului. Reabsorbţia tubulară nu este selectivă faţă de unele proteine, ci numai în raport cu cele totale, conţinute în lichidul tubular. Din această cauză, o proteinurie poate apare numai cînd capacitatea de reabsorbţie este saturată. Reabsorbţia este, de asemenea, limitată de un prag (Tm) peste care proteinele

sînt eliminate. Pentru albumină, capacitatea de reabsorbţie maximă ar fi de circa 24,5 mg/mn.

3) Secreţia tubulară de proteine se verifică, aşa cum s-a mai spus, prin identificarea în proteinele urinare a cel puţin 12 fracţiuni diferite de cele ce se întîlnesc în plasma normală şi care face necesară admiterea ipotezei că ele ar fi direct secretate de către tubi sau de către căile urinare. Dintre aceste proteine citäm : mucoproteina 1 Tamm-Horsfall (uromucoid cu pondere moleculară de 7 000 000), mucoizii lui Anderson, a lui Ferrante, a lui Maxfiel etc., imunoglobulinele de tip IgG şi IgA, şi proteine care provin din căile urinare.

Aşadar, mecanismele patologice, care determină apariţia de proteine în urină, pot fi cauzate de următoarele circumstanţe :

a) *O creştere importantă a trecerii de proteine plasmatice prin glomeruli lezionaţi.* Lezionarea glomerulară este cauza cea mai comună a proteinuriei şi din cauza ei se produce o pierdere mare de proteine. În afară de această circumstanţă patologică, proteinuria glomerulară mai poate fi observată în timpul febrei, anemiilor, alergiilor, stările de şoc, intoxicaţiilor medicamentoase sau veninuri. Proteinurie glomerulară mai poate fi întîlnită la indivizii normali după exerciţii fizice mari, modificarea fluxului sanguin renal (angiotensina II), creşterea presiunii venoase intrarenale.

b) *Diminuarea reabsorbiţiei tubulare a proteinelor,* ca în bolile determinate de leziuni funcţionale tubulare (sindromul Fanconi, galactozemia, acidoza tubulară idiopatică, poliuria din insuficienţa renală acută, pielonefrita, rinichiul polichistic etc.), poate determina apariţia unei proteinurii.

c) *Creşterea concentraţiei plasmatice de proteine* poate determina o proteinurie prin depăşirea capacităţii maxime de reabsorbţie a sistemului tubular renal. Se produce un atare fenomen după injectare experimentală cu albumină sau în cazurile unde există o creştere de proteine în plasmă printr-o districţie anormală de ţesut muscular (neoglobinurii).

d) *Prezenţa în plasmă de proteine anormale,* cum ar fi albumina Bence-Jones în mielomul multiplu şi în hemoliză, hemoglobina, pot duce la proteinurie.

e) *Pierderea de proteine prin celulele căilor urinare* sau printr-o tulburare a drenajului limfatic poate determina apariţia unei proteinurii.

Se pot observa următoarele tipuri de proteinurii : a) *proteinuria fiziologică,* b) *proteinuria glomerulară,* c) *proteinuria tubulară* şi d) *gamopatiile monoclonale.*

Proteinuria de tip glomerular și de tip tubular sînt cauzele cele mai importante care concură la pierderea de proteine prin urină în sindroamele nefrotice. În ceea ce privește *proteinuria glomerulară*, trebuie de subliniat caracterul de selectivitate sau de neselectivitate pe care-l joacă membrana glomerulară în procesul de traversare a proteinelor prin filtrul renal.

Prin *proteinurie selectivă* se înțelege o proteinurie compusă, în cea mai mare parte, din fracțiuni proteice cu greutate moleculară scăzută (inferioară cifrei de 100 000), expresia unei lezionări glomerulare modeste, în stare ca să împiedice trecerea proteinelor cu greutate moleculară ridicată. Proteinuria devine cu atît mai puțin selectivă cu cît crește permeabilitatea glomerulară, permițînd apariția în urină a unor proteine cu greutate moleculară mare, pînă cînd se instalează *proteinurie neselectivă*, constituită din fracțiuni cu greutate moleculară chiar foarte crescută (α 2M și IgM) și cu un traseu electroforetic asemănător celui seric. Determinarea concomitentă în ser și în urină a concentrațiilor fracțiunilor proteice cu diferite ponderi moleculare (de obicei albumina, seromucoidul, transferina, IgG, IgA și α 2M) permite calcularea clearance-ului lor.

Utilizînd raportul Clearance IgG/Clearance transferină se poate diferenția o *proteinurie foarte selectivă* cînd raportul este mai mic de 0,2) de o *proteinurie neselectivă* (raportul este mai mare decît 0,2). Alți autori au utilizat raportul Clearance α 2M/Clearance albumină, obținînd rezultate asemănătoare.

O asemenea determinare este foarte greu de efectuat în practica medicală. Din această cauză, se recurge pentru aprecierea selectivității unei proteinurii numai la interpretarea traectului electroforetic și imunoelectroforetic.

PROTEINURIA TUBULARĂ se caracterizează prin prezența microglobulinelor (constanta de sedimentare cuprinsă între 2,2—2,8 S) de origine serică sau tisulară. Studiind raportul dintre Clearance-ul β 2 microglobulinelor/clearance-ul albuminei, Peterson și colaboratorii afirmă că se pot diferenția cu precizie o proteinurie glomerulară de una tubulară. Astfel, la bolnavii cu proteinurie glomerulară se observă o creștere pronunțată a clearance-ului albuminei, în timp ce clearance-ul β 2-globulinei rămîne la valori normale sau crește numai foarte puțin, fiind net diminuat raportul dintre aceste două fracțiuni. Din contra, în cazurile de tubulopatie cu proteinurie tubulară, clearance-ul β 2-microglobulinelor crește spectaculos, în timp ce acel al albuminei crește doar foarte puțin.

Proteinuria de tip tubular pur se întîlnește numai în unele tubulopatii, cum ar fi nefropatia prin intoxicații cu cadmiu, acidoza

tubulară hipercloremică, sindromul Fanconi etc., afecțiuni care nu se însoțesc de lezionări glomerulare evidente. Mai frecvent se întîlnește în pielonefritele cronice și în alte nefropatii interstițiale, *o proteinurie de tip mixt (traseu de tip mixt)*, caracterizată printr-o proteinurie glomerulară (de obicei neselectivă) asociată cu bandă microglobulinică specifică proteinuriei tubulare.

Trebuie subliniat că gradul de selectivitate al proteinuriei glomerulare, specifice sindromului nefrotic, nu este în mod constant corelat cu cadrul histologic, cu toate că proteinurie selectivă se observă mai frecvent în glomerulopatiile cu leziuni minime și extramembranoase, decît în glomerulopatiile sclerohialinozice și cele secundare, în care ea poate lipsi complet.

În sindromul nefrotic, controlul repetat al traseului electroforetic efectuat pe proteinele urinare permite aprecirea evoluției bolii. Astfel apariția unei proteinurii selective sau fiziologice în cursul nefropatiei indică o remisiune completă sau parțială, în timp ce reapariția unei proteinurii, puțin sau deloc selective, sugerează o reluare a procesului morbid. Pot exista discrepanțe între tipul proteinuriei și gradul leziunilor renale. Astfel, în unele cazuri, unei proteinurii fiziologice sau glomerulare selective îi pot corespunde leziuni histologice evolutive și chiar foarte grave. După cum s-a mai subliniat, în afară de creșterea permeabilității membranei glomerulare, care reprezintă cauza cea mai importantă a proteinuriei, un alt factor de care trebuie ținut seama, deși joacă un rol secundar, este deficitul de reabsorbție tubulară a proteinelor. Din totalul proteinelor existente în ultrafiltratul glomerular, 99% sînt reabsorbite de către tubi la nivelul segmentului proximal, în același loc în care are sediul procesul similar pentru glucoză. Dat fiind rolul sistemului tubular în reabsorbția proteinelor din filtratul glomerular și existența concomitentă a unor leziuni tubulare, care pot fi evidențiate histopatologic, în sindromul nefrotic, face necesară a se admite că proteinuria din această stare morbidă poate fi produsă și printr-un defect de reabsorbție tubulară.

HIPOPROTIDEMIA și hiposerinemia au fost atribuite multă vreme numai proteinuriei. Această concepție a fost însă contestată și considerată a fi extrem de simplistă. În acest sens, s-au adus argumente printre care trebuie menționat acela care se sprijină pe existența unor glomerulonefroze lipoidice fără de proteinurie și pe existența unor forme de sindrom nefrotic cu disproteinemie, în absența unei fugi urinare de proteine. Este cunoscut, de altfel, faptul că în faza de debut sindromul nefrotic se manifestă mai întîi numai prin proteinurii și edeme și, apoi, prin celelalte simptome caracteristice.

În faza de remisie, sindromul nefrotic nu-şi normalizează formula protidică decît atunci cînd dispare proteinuria. S-a obiectat de asemenea că, dacă hipoproteinemia ar fi numai o consecinţă a fugii urinare de protide, nu ar fi nici o raţiune ca aceasta să se stabilizeze la o valoare de 3—4%, ci ar trebui să se accentueze indefinit. Aceste fapte pot fi admise numai atunci cînd nu se cunoaşte mecanismul intim de excreţie de albumină.

După Reubi, proteinuria este proporţională cu valorile sale sanguine. Prin urmare, cu cît valoarea plasmatică a proteidelor este mai mică, cu atît pierderile urinare sînt mai diminuate. Pe de altă parte, se pare că organismul încearcă să compenseze aceste pierderi printr-o sinteză crescută, însă cantitativ limitată. Prin urmare, concentraţia sanguină a proteinelor depinde în primul rînd de permeabilitatea glomerulară şi apoi, de cantitatea de albumină sintetizată. Dacă modificările proteinemiei ar fi dependente numai de instalarea sau dispariţia proteinuriei, ar trebui să fie interesată numai albumina. Deoarece acest fenomen nu poate fi observat totdeauna, se poate presupune că în producerea hipoproteinemiei din sindromul nefrotic intervin şi alţi factori. Printre aceştia se pot cita :

— *fuga proteinelor spre lichidul extracelular şi interstiţial.* În acest sens se admite că la nivelul capilarelor periferice ar exista tulburări de permeabilitate asemănătoare cu cele de la nivelul corpusculului lui Malpighi. Datorită acestei „proteinurii tisulare" ar apare atît hipoprotidemia cît şi edemele respective.

— *scăderea capacităţii de sinteză a albuminei prin epuizarea rezervelor din organism,* pare, după Frey, că facilitează producerea hipoprotidemiei din sindromul nefrotic.

— în determinarea hipoprotidemiei din sindromul nefrotic pot fi de asemenea incriminate şi *tulburările catabolismului albuminei.* Astfel, numeroase cercetări recente au arătat că la bolnavii nefrotici şi la cei cu ciroză hepatică (hipoalbuminemie anabolică) există o creştere a catabolismului albuminei. În aceste cazuri, Jensen găseşte un raport invers proporţional între debitul fracţional şi concentraţia serumalbuminei ($r=0{,}53$ $P<0{,}01$).

Deşi cercetările efectuate la om în scopul demonstrării rolului rinichiului în catabolismul proteinelor plasmatice sînt foarte reduse şi incomplete (18) (72), în proteninuriile patologice ca şi în sindromul nefrotic, s-a demonstrat că există un catabolism crescut a proteinelor la nivelul rinichiului ;

— se admite tot mai mult că în sindromul nefrotic, hipoprotidemia s-ar produce şi în urma unor *pierderi exagerate de proteine plasmatice prin mucoasa intestinală,* printr-o aşa-numită *„diaree protidică".*

Se poate conchide că în producerea hipoprotidemiei din sindroamele nefrotice rolul predominant îl joacă proteinuria. Alături de aceasta la instalarea şi accentuarea hipoprotidemiei pot contribui şi alţi factori, dintre care cei mai importanţi sînt hipercatabolismul protidic, fuga albuminelor spre spaţiile intercelulare şi interstiţiale şi transudarea albuminelor prin mucoasa intestinală.

DISPROTEINEMIA

Inegalitatea pierderilor urinare de fracţiuni proteice explică în parte disproteinemia. Într-adevăr, studiul electroferetic al proteinelor urinare din cursul sindromului nefrotic arată că, în special, se pierd : albuminele, α 1-globulinele, alfa-globulinele transportoare de iod, β-globulinele transportoare de metale (Fe, Zn, Cu), γ-globulinele şi heparin-clearing factor. Acestea sînt scăzute în sînge (hipoproteinemie) şi mai ales albuminele (hiposerinemie), ceea ce determină o inversare a raportului serine/globuline. Scăderea unor fracţiuni proteice comportă o serie de consecinţe fiziopatologice importante. Astfel, hiposerinemia prin scăderea presiunii coloidosmotice a plasmei determină fuga lichidului intravascular către interstiţii, reducerea volumului circulant şi intrarea în funcţie a întregului lanţ de tulburări funcţionale pe care acestea le antrenează. În acest mod apar edemul, oliguria, creşterea ponderală, scăderea filtraţiei glomerulare, reabsorbţia crescută de sodiu, hipernatremia şi hipercloremia.

Scăderea albuminelor serice reduce eficienţa mecanismelor de depurare a plasmei de lipide, deja afectată de pierderea urinară a heparin-clearing-factor. În timp ce pentru serine există pînă în prezent o explicaţie plauzibilă, pentru celelalte fracţiuni ne aflăm încă în faza ipotezelor. Rămîne permanent deschisă întrebarea, de ce sînt crescute α 2 şi β-globulinele, de ce α 1-globulinele rămîn tot timpul normale şi de ce gamaglobulinele diminuă. O explicaţie trebuie căutată în faptul că fracţiunile α 2 şi β-globulinele conţin componenta lipoproteinelor însărcinate, în mod normal, cu transportul grăsimilor şi că orice cantitate crescută de lipide, aşa cum se observă în serul nefroticilor, ar stimula fracţiunile α 2 şi β-globulinele. Insatisfacţia completă pe care o oferă această supoziţie, obligă în continuare căutarea şi a altor explicaţii, printre care nu trebuiesc neglijate sinteza şi catabolismul albuminelor din această stare morbidă, precum şi pierderea de albumină la nivelul tubului digestiv.

Tulburările metabolismului lipidic

HIPERLIPIDEMIA reprezintă unul dintre simptomele biologice care se întîlneşte aproape constant în sindromul nefrotic. Creşterea

lipidelor plasmatice interesează majoritatea fracțiunilor lipidice, însă cu prevalență grăsimile neutre, colesterolul și fosfolipidele.

Asupra originii hiperlipidemiei din sindromul nefrotic există încă destule controverse. Ideea mai veche a lui Bloor, după care creșterea colesterolului, a fosfolipidelor și a grăsimilor neutre din sînge ar fi consecința unei diminuări a rezervei alcaline, nu mai este acceptată în prezent de nimeni. Nici ipoteza lui Fishberg, care explică hiperlipidemia ca un răspuns la hipoproteinemie în scopul creșterii presiunii oncotice a plasmei s-a dovedit a fi falsă, întrucît s-a demonstrat că hipiprotidemiile carențiale nu se întovărășesc de hiperlipemie și că lipidele, ele însile, nu exercită nici un fel de presiune osmotică. Cum în aceeași perioadă, Epstein, observînd la bolnavii cu sindrom nefrotic o scădere a metabolismului bazal, credea că hiperlipemia s-ar datora hipotiroidiei. Supoziția de mai sus a fost infirmată de Peters și Man, care au arătat că există o netă diferență între hiperlipidemia nefroticilor și cea a hipotiroidienilor. Astfel, numai în sindromul nefrotic, grăsimile neutre sînt crescute. Pentru motivele de mai sus, se crede tot mai mult că hiperlipidemia din glomerunonefroze n-ar fi de fapt decît un simptom determinat de disfuncția rinichiului.

Se știe foarte bine că rinichiul are un rol activ în metabolismul lipidelor. Astfel, după ligatura ureterelor, ocluzia vaselor renale, nefrectomie, intoxicație cu uranil sau cu biclorură de mercur, apare o hiperlipidemie. Fenomene similare sînt observate și în nefrita experimentală Masugi. Confirmarea acestei ipoteze o aduc și lucrările lui Svanborg, care arată că ligatura ureterelor se însoțește de o micșorare a tributirazei și a fosfomonoesterazei alcaline renale, precum cele ale lui Galeone ce demonstrează că lipaza renală scade în cursul nefropatiilor experimentale toxice, circulatorii și în unele afecțiuni tubulare. Odată admis rolul rinichiului în degradarea lipoproteinelor, este mai ușor de explicat hipercolesterolemia din sindromul nefrotic : lipidele modificate prin procesele de mai sus, nu mai pot fi metabolizate normal și în consecință, se acumulează în sînge și țesuturi. Peters și Slyke găsesc cele mai mari valori ale hiperlipemiei la nefroticii cu cele mai scăzute hipoproteinemii.

Toate cele arătate pînă acum nu sînt decît simple ipoteze. Singurul fapt cert este influența decisivă a hipoproteinemiei în declanșarea perturbării metabolismului lipidic a bolnavilor cu sindrom nefrotic. Malmendier și Lambert arată că pentru compensarea hipoprotidemiei din cursul sindromului nefrotic, organismul procedează la o sinteză crescută de serine și globuline. Această sinteză se efectuează printr-un proces în care acizii aminați sînt deturnați de pe calea normală metabolică ce duce la ciclul lui Krebs. Concomitent cu aceste forme se observă o participare a hidraților de corbon mai

intensă la procesele oxidative și la sinteza de acizi aminați (prin transaminare). În urma acestor procese complexe, cantitatea de glicerofosfat disponibilă pentru sinteza grăsimilor neutre din mușchi este diminuată, fapt ce determină o scădere importantă a concentrației de gliceride la acest nivel. Lipoliza crescută din sindromul nefrotic duce la eliberarea de acizi grași care sînt captați în exces de către ficat, deoarece, în aceste circumstanțe, participarea lor la procesele oxidative este diminuată. Eliberarea gliceridelor din ficat în sînge se face sub formă de lipoproteide. Numai β-lipoproteinele și pre- β-lipoproteinele nu trec în urină și se acumulează în sînge. Datorită lipsei de acceptori pentru acizii grași neutri pe care o facilitează hipoalbuminemia și care a fost pusă în evidență de către Malmendier și Lambert, la bolnavii cu sindrom nefrotic, procesele de conversiune a pre- β-lipoproteinelor sînt încetinite sau chiar abolite.

Așadar, hiperlipemia nefroticilor s-ar datora unei tulburări importante a metabolismului general, caracterizată printr-o creștere importantă a sintezei protidice la nivelul ficatului, utilizarea excesivă a glucozei pentru nevoile oxidative, activitatea lipolitică intensă din mușchi și țesuturile adipoase, captarea accentuată a acizilor grași în mușchi și țesuturile adipoase, sinteza crescută de gliceride și de colesterol, stocarea lor de către ficat și eliberarea ulterioară sub formă de lipoproteine și, în unele circumstanțe, tulburarea procesului de conversiune a pre- β-lipoproteinelor din plasma bolnavului.

EDEMELE

Apariția edemului la bolnavii cu sindrom nefrotic este legată de factori multipli, printre care cei mai importanți sînt : *hipoprotidemia, creșterea permeabilității membranei bazale capilare și hipercorticismului mineral* (factorul hormonal).

a) Rolul hipoprotidemiei. Încă de la Starling, se cunoaște rolul pe care-l joacă hipoprotidemia în patogeneza edemelor. Acest autor a arătat că schimburile de lichide dintre capilare și țesuturi depind de două mecanisme antagoniste, care, la individul normal, se echilibrează armonios : pe de o parte, presiunea hidrostatică sau capilară care permite părăsirea apei prin mecanismul de filtrare, iar pe de altă parte, presiunea coloidosmotică (oncotică) a plasmei, care reține apa în vase, în urma îmbibiției miceliilor fin dispersate ce atrag lichidele din interstițiu în sistemul vascular. Scăderea presiunii oncotice prin hipoprotidemie duce la extravasarea lichidului, la infiltrarea țesuturilor interstițiale și la apariția edemului. În acest proces patologic, cel mai important rol îl au serinele. Acest fapt a fost demonstrat de Govaerts care a arătat experimental că 1 g albumină exercită o presiune de 75,4 mm apă, în timp ce

aceeaşi cantitate de globulină, doar 19,5 mm apă. Se pare totuşi, că rolul albuminei în patogenia edemelor a fost exagerat, întrucît, în cazurile de analbuminemie, nu se observă prezenţa edemelor.

b) Rolul permeabilităţii capilare. Creşterea permeabilităţii capilare intervine probabil, în mai mică măsură în geneza edemului nefrotic. Concepţia clasică privitoare la existenţa unei hipermeabilităţi generalizate a fost combătută de cercetările lui Sarre, care n-a putut evidenţia în sindromul nefrotic decît un grad redus de permeabilitate capilară. Proteinele din plasmă pot trece la nefrotici în ţesutul interstiţial chiar şi fără existenţa unei permeabilităţi capilare patologice.

c) Rolul mecanismului hormonal. În sindromul nefrotic, indiferent de etiologie, există o retenţie de sodiu, datorită în bună parte, eliminării reduse prin urină a acestui cation. Scăderea volumului plasmatic şi perturbarea echilibrului osmotic al plasmei, factorii cei mai importanţi în producerea edemelor la nefrotici, sînt sub influenţa a doi hormoni : *hormonul antidiuretic* (ADH) şi *aldosteronul.*

Hipersecreţia de ADH este declanşată în urma stimulării receptorilor hipotalamici. Ea are rolul de a corecta volumul plasmatic. Hipersecreţia de hormon antidiuretic are o importanţă mai redusă în fenomenul de retenţie hidrică la bolnavii cu sindrom nefrotic, decît cea de aldosteron. Existenţa unui hiperaldosteronism secundar a fost de multă vreme observată la bolnavii cu sindrom nefrotic. În timp ce la bolnavii cu sindrom nefrotic însoţit de edeme valorile aldosteronuriei sînt foarte crescute (40—200 μg/24 ore), la nefroticii fără edeme ele rămîn constant normale (2—10 μg/24 ore).

După Genest, în sindromul nefrotic cu edeme, eliminarea urinară de aldosteron poate fi normală sau moderat crescută, numai în cazurile în care există concomitent şi o filtrare glomerulară scăzută. În aceste circumstanţe, cantitatea normală sau moderat crescută de aldosteron ar fi suficientă pentru reabsorbţia totală a sodiului filtrat şi formarea edemelor respective.

Factorul cel mai important, care controlează secreţia de aldosteron este angiotensina. Declanşarea secreţiei de aldosteron se produce în urma scăderii volumului plasmatic, reducerii fluxului sanguin renal, diminuării presiunii de perfuzie din arteriolele renale şi excitării receptorilor de volum reprezentaţi de către celulele granulare epiteliale ale arteriolei aferente.

În urma acestor fenomene renina secretată la nivelul aparatului juxtaglomerular, pune în mişcare reacţiile enzimatice care duc la formarea angiotensinei II, hormonul trofic al zonei glomerulare suprarenale şi deci, stimulatorul secreţiei de aldosteron. Creşterea

secreţiei de aldosteron acţionează asupra celulelor tubulare renale provocînd o reabsorbţie marcată de sodiu. Retenţia de sodiu la rîndul ei antrenează o reţinere de apă care determină creşterea volumului plasmatic şi a tensiunii arteriale. În urma acestui fenomen, arteriolele aferente vor fi la rîndul lor excitate producînd printr-un mecanism de „feed-back", o cantitate redusă de renină.

Trebuie de subliniat că hipersecreţia de aldosteron din sindromul nefrotic este secundară apariţiei edemului şi reprezintă un factor de întreţinere a acestuia. Factorii de bază declanşatori ai edemului sînt hipoalbuminemia şi hiponchia. În acest sens, aldosteronismul constituie un mecanism de reglare pentru menţinerea volumului intravascular, prin creşterea masei circulante, în urma retenţiei sporite de apă.

Etiologia şi clasificarea sindroamelor nefrotice

Toate proteinuriile suficient de importante pentru a antrena un sindrom nefrotic sînt de origine glomerulară. Se disting totuşi două tipuri de atingeri glomerulare : *primitive,* cînd nu se decelează nici o cauză evidentă şi *secundare,* cînd la originea sindromului există o afecţiune bine definită.

A. SINDROAMELE NEFROTICE PRIMITIVE

Sindroamele nefrotice primitive sînt mai frecvente decît cele secundare şi se întîlnesc mai adesea la copil. Datele experimentale (sindroame nefrotice experimentale), argumentele biologice (hipocomplementemie, prezenţa imunoglobulinelor la nivelul glomerulilor în unele cazuri) permit a se crede că sindroamele nefrotice primitive sînt de origine imunologică, fără a se face totdeauna proba şi nici de a se preciza modalităţile intime ale mecanismelor imunologice care intră în joc.

Se ştie, de altfel, că atît glomerulonefrita acută, (tot de origine imunologică) cît şi sindromul nefrotic primitiv sînt aspecte diferite ale aceleiaşi boli, glomerulonefrita sau şi glomerulonefroza. Trecerea de la o glomerulonefrită la sindromul nefrotic este posibilă (este clasic sindromul nefrotic postglomerulonefrită acută) şi invers, un sindrom nefrotic se poate complica cu semnele considerate proprii ale glomerulonefritei (hematuria). Mai mult decît atît, leziunile histopatologice ale glomerulonefritei şi a sindroamelor nefrotice primitive nu sînt fundamental diferite. Desigur că proliferarea endocapilară este leziunea principală a glomerulonefritei şi fuziunea pedicelilor podocitelor caracterizează leziunea sindromului nefrotic, însă

o proliferare poate fi observată și în sindroamele nefrotice primitive, după cum și o fuziune a pedicelilor, în timpul evoluției unor glomerulonefrite subacute.

Bariéty și Lagrue deosebesc următoarele forme histologice :

— *leziuni glomerulare minime,*

— *hialinoză neregulată și focală a glomerulilor,*

— *glomerulopatii extramembranoase,*

— *glomerulonefrita proliferativă difuză* cu două forme : forma pură și forma hialino-proliferativă moderată, parieto-proliferativă și lobulară,

— *glomerulonefrita segmentară și focală.*

După cum se observă, toate aceste forme histologice sînt definite prin aspectul glomerulilor, celelalte leziónări fiind considerate, așa cum este și cazul secundare acestora. Leziunile descrise mai jos nu sînt specifice sindroamelor nefrotice primitive ; ele pot fi întîlnite și în cele secundare sau chiar în afara sindromului nefrotic.

a) *Sindromul nefrotic cu glomeruli optic normali.* Face parte din categoria formelor histologice cu leziuni parietale predominante. La microscopia optică, glomerulii sînt normali. Numai la microscopia electronică se evidențiază o fuziune difuză a pedicelilor. Membrana bazală este normală iar celulele endoteliale puțin modificate. Leziunile de mai sus sînt reversibile spontan sau sub tratament cu corticosteroizi. Ele se întîlnesc în toate proteinuriile importante. Acest tip corespunde tabloului clasic de nefroză lipoidică. Apare la orice vîrstă, însă mai frecvent la copii, pînă la vîrsta de 10 ani.

Sindromul nefrotic este foarte bine conturat, manifestîndu-se prin proteinurie masivă, edeme importante și tulburări lipido-protidice evidente. În general, el îmbracă aspectul de sindrom nefrotic pur. Debitul hematiilor pe minut este normal sau puțin crescut, inferior cifrei de 10 000/mn. Bolnavii nu prezintă nici hipertensiune arterială și nici semne de insuficiență funcțională renală.

Această formă de sindrom nefrotic are cel mai bun prognostic, fiind sensibilă la tratamentul cu glicocorticoizi. Nu pot fi făcute prognosticuri evolutive în ceea ce privește simptomatologia clinică, vîrsta, forma histologică și precocitatea tratamentului. Evoluția prezintă două mari riscuri : recidivă după o remisie completă și persistența unei proteinurii intermitente, fără remisie completă. Semne de rău augur sînt : proteinuria prelungită, hipertensiunea arterială și insuficiența renală.

b) *Sindromul nefrotic cu hialinoză neregulată și focală a glomerulilor.* Se caracterizează printr-o hialinoză neregulată și focală a unor glomeruli cu dense aderențe capsulo-floculare. Unele capilare sînt obstruate de depozite fibrinoide. Proliferarea endocapilară este

nulă sau foarte mică. Pe aceeași cupă histologică pot fi observați glomeruli optic normali, glomeruli cu leziuni mai mult sau mai puțin întinse, cu aspect de „pains à cacheter". Această formă corespunde adesea unui sindrom nefrotic pur, care evoluează de mai mulți ani. La acești bolnavi, debitul hematiilor pe minut este normal sau puțin crescut, există în schimb o scădere a clearance-ului ureei sau a creatininei și uneori, o creștere a tensiunii arteriale. Evoluția bolnavilor cu această formă este foarte gravă. În majoritatea cazurilor se instalează o insuficiență renală însoțită de hipertensiune arterială progresivă.

c) *Sindromul nefrotic cu glomerulopatie extramembranoasă,* face parte din grupul formelor parietale, caracterizîndu-se la microscopia optică printr-o îngroșare regulată a pereților capilarelor glomerulare. Leziunile de mai sus se întovărășesc adesea și de o îngroșare hialină a spațiilor intercapilare, însă fără proliferare celulară. Pe impregnații argentice, membranele bazale colorate în negru sînt mărginite în afară de depozite presărate cu mici formațiuni argirofile în formă de măciucă, cu extremitatea externă, creînd pereților un aspect striat caracteristic. La microscopia electronică se observă între lamina densa și celulele epiteliale depozite de grosime inegală, neomogene, adesea dificil de deosebit de membrana bazală, însă mai dense decît aceasta. Această formă se întîlnește mai frecvent la adult. Boala apare spontan fără intervenția vreunui factor declanșator. Bolnavii prezintă o hematurie moderată variind între extremele de 20 000—100 000/mn. Tensiunea arterială este moderat crescută, iar insuficiența renală progresează lent. Evoluția spontană este foarte caracteristică. După luni sau chiar ani, edemele și proteinuria diminuă sau chiar dispar. Boala are o rezistență la terapeutica cu glicocorticoizi.

d) *Sindroamele nefrotice cu leziuni de glomerulonefrită proliferativă difuză* se caracterizează din punct de vederea histopatologic, printr-o proliferare difuză mai mult sau mai puțin importantă a celulelor endocapilare (mai ales celulele intercapilare). În acest grup intră :

1° *glomerulonefritele proliferative pure,* care se caracterizează printr-o proliferare celulară intercapilară importantă însă izolată și fără material hialin important. Un asemenea aspect corespunde de obicei unei glomerulonefrite acute recente. Acest aspect arată înrudirea dintre această afecțiune și sindromul nefrotic.

2° *glomerulonefritele hialino-proliferative* se caracterizează printr-o proliferare celulară care se însoțește de elaborarea unui material PAS pozitiv. După importanța și repartiția leziunilor, pot fi individualizate mai multe tipuri :

— *glomerulonefritele hialino-proliferative moderate* ce se caracterizează prin existența concomitentă a unor leziuni proliferative și hialine, cu topografie unic mezangială ;

— *glomerulonefritele parieto-proliferative* care prezintă o proliferare și hialinizare a țesutului intercapilar, la care se asociază o îngroșare difuză și regulată a pereților capilarelor glomerulare, fără aspect striat pe impregnația argentică ;

— *glomerulonefritele lobulare* se caracterizează prin existența în centrul fiecărui lobul, a unui nucleu hialino-celular, care aruncă spre periferie ansele capilare ale căror pereți apar mai mult sau mai puțin îngroșați. Lobularea glomerulului este caricaturală. La microscopul electronic se constată că nodulii sînt formați dintr-o substanță membranoidă în sînul căreia se observă fibre de colagen și celule intercapilare.

— *glomerulonefritele extracapilare*, pe lîngă leziunile hialino-proliferative ale flocusului asociază și o proliferare importantă a epiteliului capsular. Astfel, celulele epiteliale ale capilarelor și ale capsulei lui Bowman pot prolifera luînd aspectul de semilună. Sindromul nefrotic pe care-l determină aceste leziuni este, în general, „impur" comportînd o hematurie microscopică, insuficiență renală și hipertensiune.

Din punct de vedere clinic, sindromul nefrotic cu leziuni histologice de glomerulonefrită proliferativă difuză survine de obicei la adolescent și la adultul tînăr, în mod egal la ambele sexe. Numai rareori o glomerulonefrită acută precede sindromul nefrotic. Acesta apare fie în cursul unei glomerulonefrite, fie ulterior. Boala evoluează de obicei cronic, fără episod net de glomerulonefrită acută. Rolul streptococului în declanșarea bolii nu a putut fi stabilit, deși, la mulți bolnavi, se găsesc în antecedente infecții amigdaliene, dentare, sinusale etc.

Sindromul nefrotic poate fi complet sau imcomplet. Hipergamaglobulinemia poate înlocui hipogamaglobulinemia, iar hiperlipemia poate fi numai discretă. Sindroamele nefrotice din glomerulonefritele proliferative au un pronostic defavorabil. Ele evoluează, mai devreme sau mai tîrziu, spre insuficiență renală terminală și hipertensiune arterială. Rareori evoluția este acută și malignă manifestîndu-se cu hematurie, hipertensiune arterială, hipoprotidemie și insuficiență renală. Aceste forme corespund de cele mai multe ori glomerulonefritelor extracapilare, care după cum se știe, rezistă la orice fel de tratament.

De obicei, aceste sindroame evoluează ani sau chiar decenii. În acest timp, edemele dispar, sindromul nefrotic se șterge. hematuria

diminuă, proteinuria persistă. Reșutele favorizează apariția unei insuficiențe renale terminale, prin care bolnavul se pierde.

Aspectul histologic este, de cele mai multe ori, factorul important care comandă evoluția sindromului nefrotic din glomerulonefritele proliferative difuze. Astfel, în glomerulonefritele proliferative pure și hialinoproliferative moderate, rareori se întîlnesc hipertensiune arterială și insuficiență renală. În aceste forme, poate fi deseori observată o remisie completă spontană sau după tratament cu imunodepresive.

Glomerulonefritele parieto-proliferative și lobulare sînt formele cele mai frecvente. Ele se întovărășesc de hipertensiune arterială și de insuficiență renală. Evoluția lor se desfășoară lent însă întotdeauna conduce inexorabil la moarte.

Glomerulonefritele proliferative extracapilare determină numai uneori apariția unui sindrom nefrotic. Evoluția lor este dominată de o insuficiență renală rapid progresivă, malignă, fatală în mai puțin de un an de la debutul ei. Evoluția ei nu este influențată de corticoterapie ; din contra glicocorticoizii pot agrava boala.

EVOLUȚIE

Evoluția unui sindrom nefrotic primtiv este imprevizibilă :

1. *Vindecarea definitivă este posibilă* în cîteva săptămîni, indiferent dacă bolnavul respectiv a fost tratat sau nu cu glicocorticoizi. Acest lucru este mai frecvent întîlnit la copil.

2. *Vindecarea poate să nu fie definitivă*, reșutele fiind posibile. Aceste reșute se pot vindeca definitiv, sau, din contra pot evolua defavorabil.

3. *Evoluția poate să ia calea cronicității* manifestîndu-se prin :

— persistența simplă a proteinuriei cu sau fără hematurie microscopică ;

— persistența unei proteinurii suficiente spre a antrena un sindrom nefrotic cu traducere clinică ;

— trecere spre insuficiență renală cu sau fără hipertensiune arterială, eventualitate foarte defavorabilă. Deseori cînd se instalează insuficiența renală, proteinuria diminuă și sindromul nefrotic dispare.

4. În cursul evoluției unui sindrom nefrotic *pot apărea unele complicații :*

— *crizele dureroase abdominale* a căror natură rămîne misterioasă sînt de cele mai multe ori, spontan rezolutive și pun probleme dificile de diagnostic.

— *trombozele venoase reprezintă* o complicație rară a sindromului nefrotic. Ele apar în momentul topirii edemelor. Trombozele

venelor renale sînt excepționale și diagnosticul lor este extrem de dificil.

— *complicațiile infecțioase* se întîlnesc mult mai rar în prezent decît altă dată datorită utilizării pe scară largă a antibioticelor. Aceste infecții, care în trecut constituiau cauza majoră de decese pentru bolnavii cu sindrom nefrotic, erau determinate de localizări buco-faringiene, peritoneale sau pulmonare. Infecțiile urinare rămîn încă destul de frecvente. Unele boli infecțioase cum ar fi de exemplu rujeola, pot ameliora evoluția bolii, mai ales la copii.

Forme clinice

În afară de formele bazate pe caracterul histologic al leziunilor glomerulare, se mai descriu, în cazul sindroamelor nefrotice primitive, următoarele aspecte :

1. Forme etiologice

— *sindroamele nefrotice congenitale.* Se manifestă în primele săptămîni de viață și mai frecvent, la prematuri. Pînă în 1974, fuseseră descrise în literatură 137 cazuri.

Se manifestă prin : edeme generalizate, hipoproteinemie cu scăderea raportului albumine/globuline, proteinurie. Cei mai mulți dintre acești copii mor în cursul primilor doi ani de viață, printr-o infecție bacteriană secundară și puțini dintre ei ating stadiul terminal al marei insuficiențe renale, care se întîlnește între al 5—7-lea an al existenței lor.

— *sindroamele nefrotice familiale sînt rare.* În aceste forme, corticoterapia rămîne ineficace. În general, prognosticul este defavorabil.

2. Forme clinice după evoluție

În afară de formele care se vindecă definitiv, mai pot fi observate forme cu *reșută* și cele care evoluează *d'emblée* sau *secundar spre cronicitate.* Se diferențiază astfel :

— *forme fruste și rapid evolutive,* și

— *forme d'emblée grave,* care evoluează spre glomerulonefrită subcutanată.

3. Formele cu insuficiență tubulară gravă

Această categorie de sindrom nefrotic se apropie morfo-funcțional de sindromul Toni-Debré-Fanconi. Se manifestă prin accese de tetanie recidivantă, hiperaminoacidurie, glicozurie și hiperkaliurie.

Diagnosticul pozitiv și diferențial de sindrom nefrotic

1. *DIAGNOSTICUL POZITIV* al sindromului nefrotic este, în general, ușor de pus. El se bazează pe următoarele semne : proteinurie masivă, edeme importante, hipo și disproteinemie, creșterea globulinelor α 2 și β și hiperlipidemie. Diagnosticul este mai dificil în perioadele de remisie parțială a bolii.

2. *DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL* al sindromului nefrotic trebuie să fie făcut cu următoarele afecțiuni sau sindroame :

a) *Hipoproteinemiile esențiale* (așa-numitele „nefroze fără nefroză") se prezintă ca niște hipoproteinemii globale cu sau fără disproteinemie, în care rinichii sînt din punct de vedere morfo-funcțional normali. Bolnavii nu prezintă proteinurie și nici hipercolesterolemie.

b) *Hipoproteinemiile simptomatice* pot fi întîlnite în :

— *edemul de foame* ce se caracterizează prin anemie, diaree, edeme și tulburări neurologice foarte accentuate. Proteinele totale sînt moderat scăzute, lipidemia este normală, iar albuminuria absentă.

— *sprue* se prezintă cu următoarele semne : edeme, hipoproteinemie, hipocolesterolemie și absența proteinuriei.

— *cașexia canceroșilor* se caracterizează prin hipoproteinemie, edeme și absența proteinuriei.

— *proteinuria canceroșilor* (mai ales în cancerul bronho-pulmonar) se manifestă prin următoarele simptome : edeme, hipoproteinemie, proteinurie, absența hipercolesterolemiei, hiperglobulinemie totală și prezența unei tumori.

— *edemul trofic Meige-Millroy* se exteriorizează prin edem elefantiazic la membrele inferioare, absența proteinuriei și existența sindromului de mai sus.

— *ciroza hepatică prezintă următoarele simptome :* edeme la nivelul gambelor din cauza unei compresiuni venoase, absența hipercolesterolemiei, disproteinemie de tip hipolbuminemie și eventual hipergamaglobulinemie.

— *edemele din cancerul primitiv al ficatului* pretează la diagnostic diferențial cu un sindrom nefrotic. Ficatul este mare, dur și neregulat, în sînge se observă creșterea fosfatidelor care depășesc valorile colesterolului și a trigliceridelor. În afară de acestea, se remarcă o creștere a β și γ-globulinelor.

— *tromboza venoasă sau tromboflebita gambelor* trebuie diferențiată de asemenea de un sindrom nefrotic, mai ales în faza inițială a acestuia.

— *diagnosticul diferențial cu insuficiența cardiacă* trebuie făcut deoarece în cursul acestei boli, pot apare edeme și proteinurie. Diagnosticul se sprijină pe existența unei cardiopatii decompensate, pe comportamentul clearance-urilor (micșorarea fluxului plasmatic renal și mai ales a filtrației glomerulare) și pe răspunsul favorabil al proteinuriei la tratamentul digitalic și diuretic.

Diagnosticul etiologic al sindromului nefrotic

Pentru diagnosticul etiologic al sindromului nefrotic este necesar a se studia antecedentele și starea clinică a bolnavului, efectuîndu-se concomitent investigații biologice, radiologice și histopatologice. De cele mai multe ori cauza sindromului nu poate fi precizată decît prin examenul histopatologic, care oferă în același timp și indicații utile asupra evoluției prognosticului și tratamentului.

Criteriile de orientare în stabilirea diagnosticului etiologic sînt :

Vîrsta. Sindroamele nefrotice care apar în primele săptămîni sau luni de la naștere indică, de obicei, o origine congenitală sau familială. Majoritatea sindroamelor nefrotice primitive apar la copil între 18 luni—8 ani ; ele prezintă leziuni glomerulare minime, sînt corticosensibile și au prognostic favorabil. După vîrsta de 8 ani și la adulți se întîlnesc de obicei sindroame nefrotice secundare.

Sexul. Apariția unui sindrom nefrotic la o femeie tînără sugerează eventualitatea unei etiologii lupice a afecțiunii.

Antecedentele. Prezența în antecedentele bolnavului a unei nefropatii sugerează existența unui sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare severe din cursul unei glomerulonefrite. Existența unei tuberculoze îndreaptă diagnosticul către amiloidoză, iar a unui lupus eritematos diseminat, spre un sindrom nefrotic lupic.

Sedimentul urinar. În sindromul nefrotic pur, în amiloidoza renală și în glomeruloscleroza diabetică, hematuria este absentă sau moderată. De obicei, prezența hematuriei este un semn de gravitate deosebită.

Proteinograma. În sindromul nefrotic, pe lîngă hiposerinemie se observă o creștere a α și β-globulinelor (constelație specifică sindromului nefrotic). Hipoproteidemia însoțită de o lipidemie normală și o creștere a γ-globulinelor indică existența unui sindrom nefrotic de origine lupică.

Electroforeza proteinelor urinare.

O proteinurie selectivă indică diagnosticul de sindrom nefrotic primitiv pur, în timp ce o proteinurie neselectivă caracterizează

sindromul nefrotic cu leziuni proliferative sau sindroamele nefrotice secundare.

Proba cu roșu de Congo (Bennhold-Pauntz) permite diferențierea unui sindrom nefrotic de natură amiloidică de celelalte forme. Ea este substituită în prezent de biopsia renală, de biopsia bucală sau rectală, care pot evidenția prezența substanței amiloide.

Cavografia devine utilă numai cînd contextul clinic prezintă cîteva elemente pentru existența unui sindrom nefrotic prin obstrucția venelor renale. Cavografia în flux liber permite evidențierea unei tromboze a venei inferioare ; cavografia ocluzivă permite precizarea stării venelor renale.

Biopsia renală și examinarea histologică a fragmentului prelevat permite precizarea tipului lezional și gradul de extensie a leziunilor atît la nivelul glomerulului, cît și la celelalte structuri renale.

B. SINDROAMELE NEFROTICE SECUNDARE

Etiologia sindroamelor nefrotice secundare poate fi precizată de antecedente, simptomatologie clinică, investigații biologice și morfopatologice.

Simptomatologia comună a sindroamelor nefrotice secundare

Toate sindroamele nefrotice secundare prezintă semne clinice și biologice comune, consecință directă a proteinuriei. Ele se individualizează totuși prin unele particularități semiologice și mai ales prin semnele proprii, clinice sau biologice ale maladiei inițiale.

1. *SEMNELE CLINICE* sînt în general sub dependența directă sau indirectă a proteinuriei. Motivele care determină bolnavul să consulte medicul pot fi variate :

— apariția unor edeme subcutanate generalizate sau nu ;

— descoperirea unei proteinurii cu ocazia unui examen sistematic, mai ales atunci cînd există o boală susceptibilă de a se complica cu un sindrom nefrotic. Edemele sînt albe, moi, prezintă semnul godet-ului, sînt foarte difuze, predomină la față dimineața și la articulațiile piciorului seara. Deseori, apar epanșamente seroase : ascită, pleurezie, hidrocel etc. La copil, revărsările mecanice antrenează numai rareori manifestări clinice amenințătoare. Edemele cerebral și laringian sînt întîlnite mai rar astăzi decît în trecut.

2. *SEMNELE UMORALE* depind, ca și cele clinice, de fuga proteică urinară. Din această cauză, este utilă mai întîi cercetarea semnelor urinare.

a) *Urinele* prezintă o proteinurie ce atinge valori de 5—10 g/24 ore. Ea variază de la zi la zi și de la bolnav la bolnav. Proteinele sînt la fel ca și cele plasmatice. Proteinuriile neselective au un prognostic defavorabil. Analiza globulinelor prin electroforeză pe hîrtie evidențiază o scădere a gamaglobulinelor și uneori, o creștere a betaglobulinelor. Citologia urinară se caracterizează printr-un debit urinar de hematii superior la 5 000/mn. Numai rareori se depășește 50 000 eritrocite/mn. Se mai poate observa o leucociturie, mărturia unei infecții urinare, fapt frecvent întîlnit în sindroamele nefrotice. De asemenea, mai pot fi întîlniți în sedimentul urinar corpii birefrigenți și cilindrii granuloși. Existența unei hiperkaliureze cu hiponatriureză este frecventă și se datorește de obicei unui hiperaldosteroism secundar.

b) *În sînge* se constată hipoprotidemie, cu hipoalbuminemie, inversarea raportului serine/globuline și constelația specifică sindromului nefrotic : creșterea α 2 și β-globulinelor. În afară de această tulburare umorală, se mai constată o hiperlipidemie cu hipercolesterolemie. În cazurile extreme, serul capătă aspect lactescent. Creșterea fosfolipidelor este mai moderată, iar trigliceridele sînt normale. Alte anomalii sanguine sînt de mai mică importanță : hipokaliemie datorită hiperaldosteronismului secundar, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, scăderea iodului proteic plasmatic datorită fugii urinare de proteine și absența semnelor clinice și biologice de insuficiență tiroidiană.

c) *Aspectele histopatologice* depind în totalitate de etiologia sindromului nefrotic secundar. Puncția biopsie renală nu este indicată în toate cazurile. Ea devine indispensabilă din momentul în care există o îndoială în ceea ce privește diagnosticul, cînd evoluția este defavorabilă sau cînd există unele contraindicații terapeutice.

Tratamentul general al sindromului nefrotic

I. Tratamentul sindromului nefrotic primitiv

1. *TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC*

REPAOSUL. În perioada de *debut și de stare* precum și în cursul recăderilor este obligatoriu repaosul la pat. La bolnavii cu edeme importante și în perioada tratamentului cu glicocorticoizi sau substanțe imunodepresive, este necesară odihna la pat sau în cameră. Nu trebuie neglijat nici tratamentul psihoterapeutic dat fiind vorba de o boală cronică, în care mijloacele terapeutice nu se însoțesc totdeauna de rezultate favorabile.

REGIMUL DIETETIC. Atît în perioada edematoasă cît și în cursul proteinuriilor, se va *prescrie un regim desodat,* în care aportul zilnic de sodiu să fie mai mic de 500 mg. Acest regim nu trebuie părăsit decît atunci cînd edemele au dispărut, iar proteinuria a diminuat sau chiar nu mai poate fi decelată în urină. Depășirea cantității de 500 mg sodiu, în perioada de stare a bolii, poate duce la creșterea edemelor și a proteinuriei.

După ameliorarea bolii și atunci cînd se instalează remisiunea, se trece la *un regim hiposodat.* În perioadele de remisie și în absența unei hipertensiuni arteriale, controlul zilnic al curbei ponderale, determinarea natriurezei și a ionogramei, constituiesc elemente utile pentru calcularea ratiei zilnice de sare, care nu poate depăși cantitatea de 3—4 g/24 ore. La bolnavii cu insuficiență renală concomitentă, stabilirea necesarului de sare se face printr-o supraveghere ~~cilindrică~~ clinică continuă și dozarea repetată a eliminărilor de sodiu prin urină.

În ceea ce privește *aportul de proteine,* acesta se situează în jurul a 2 g/kg/24 ore, în afară de cazul cînd există o insuficiență renală. Excesul de proteine nu duce la ameliorarea protidemiei, ci din contra, uneori la diferite tulburări digestive determinate de alimentația hiperproteică. Proteinele necesare vor fi luate mai ales din carne slabă proaspătă, ouă și lapte desodate și din brînză albă desodată.

În vederea instituirii unui regim cu aport caloric de 2 500—3 000 calorii/24 ore, capabil să frîneze catabolismul protidic, se introduc în alimentația bolnavului glucide în cantități mari (în medie 400—500 g). Ele vor fi procurate mai ales din pîine fără sare, făină, paste făinoase fără ouă, orez, zahăr, legume și fructe proaspete. Nu sînt necesare restricții importante ale aportului de grăsimi. Nu au efecte dăunătoare ratiile de 1 g/kg-corp zi, de grăsimi. Cantitatea de lichide permisă nu este fixă. Criteriul cel mai important pentru administrarea lichidelor îl constituie setea bolnavului. Numai în caz de hiperhidratare celulară (la bolnavii cu hiponatremie) și prezența unor edeme importante, este necesară restricția lichidelor. În perioada tratamentului cu glicocorticoizi se recomandă consumul sucurilor de fructe proaspete, în scopul de a corecta hipopotasemia indusă de aceste medicamente.

Realizarea în practică a unui regim cu 2 g proteine/kg-corp și 500 mg sodiu pe zi este destul de dificilă. Redăm, în continuare, un regim indicat în sindromul nefrotic, recomandat ca schemă ce poate fi modificată în raport cu particularitățile bolnavului, după Zosin și colaboratorii și care conține 124 g protide, 300 mg Na și 2 611 calorii :

Denumirea alimentului	Cant. gr.	Proti-de	Lipide	Glu-cide	Calorii	Na mg	K mg
Carne	200	40	28	—	412	140	700
Brînză de vacă desodată	200	30	3	8	179	24	72
Ouă	50	6	6	0,3	79,2	50	70
Pîine nesărată	250	22	5	125	633	37,5	230
Cartofi	200	4	0	40	176	10	1 100
Mazăre verde	150	10	0,7	18	118,3	22,5	510
Paste făinoase f. ou	100	12,5	1	81	383	12,5	187
Ulei vegetal	30	—	29	—	261	0	0
Unt desodat	24	—	20	—	180	0	0
Zahăr	50	—	—	47,4	189,6	0	0
Total		124,7	92,7	319,7	2622,6	296,5	2 879

Hamburger (52) referindu-se la regimul desodat necesar tratamentului dietetic al nefroticilor, recomandă două categorii de alimente : o categorie conţine pentru fiecare raţie cîte 10 mg sodiu şi o altă categorie, care poate fi consumată fără restricţie :

Alimente care conţin 10 mg Na pentru cantitatea indicată (Hamburger)

Anghinarie	200 gr	conţine 130 calorii
Fasole verde	300 gr	conţine 120 calorii
Andive	100 gr	conţine 15 calorii
Mazăre uscată	25 gr	conţine 90 calorii
Cartofi	200 gr	conţine 170 calorii
Salată	60 gr	conţine 12 calorii
Linte uscată	25 gr	conţine 80 calorii
Varză de Bruxelle	100 gr	conţine 58 calorii
Roşii proaspete	250 gr	conţine 60 calorii
Paste făinoase	80 gr	conţine 300 calorii
Sparanghel	300 gr	conţine 78 calorii

În calcularea cantităţilor de proteine trebuie să se ţină seama de gradul insuficienţei glomerulare, urmărindu-se în acest sens, în mod intermitent, valorile clearance-ului ureic. Luîndu-se ca bază valorile clearance-ului ureic, Hamburger recomandă următoarele cantităţi de proteine :

Pentru un clearance peste 40 ml/mn se vor administra proteine la discreţie
Pentru un clearance între 30—40 ml/mn „ „ 50—60 g proteine
Pentru un clearance între 20—30 ml/mn „ „ 40—50 g proteine

Pentru un clearance între 10—20 ml/mn „ „ 30—40 g proteine
Pentru un clearance sub 10 ml/minut „ „ 25—30 g proteine

În toate cazurile, este necesar să se completeze corespunzător şi pierderile urinare de proteine.

Tratamentul sindromului edematos

Tratamentul diuretic al edemului din sindromul nefrotic este mult facilitat în prezent atît din cauza cunoştinţelor mai complete în ceea ce priveşte patogenia lui, cît şi de introducerea în terapeutică a unor medicamente cu acţiune sporită şi cu efect toxic mult diminuat.

În cursul tratamentului sindromului nefrotic va trebui urmărită curba ponderală şi confruntată permanent cu natriureza din 24 ore. Se ştie că în condiţii fiziologice, bilanţul sodic este echilibrat. Intrările sînt egale cu ieşirile. Acest echilibru este asigurat de către rinichi prin ajustarea excreţiilor urinare la ieşiri. Astfel, pentru un aport de 100—200 mEq sodiu pe zi, care corespunde unei alimentaţii normale, excreţiile urinare sodate sînt adaptate la 100—200 mEq/zi. În caz de regim desodat standard, natriurezele (natriuriile) sînt în medie de 20 mEq/24 ore. În perioada edemelor, bilanţul sodic este pozitiv şi excreţiile urinare de sodiu sînt inferioare aportului. Acest fapt se traduce printr-o creştere ponderală. Sub influenţa unui tratament diuretic eficace, bilanţul sodic devine negativ prin creşterea excreţiilor de sodiu urinar. Curba ponderală este inversă. În mod schematic, orice deficit de 150 mEq Na, corespunde unei pierderi în greutate cu 1 kg.

După cum se ştie, în patologia renală, edemul se întîlneşte în general în trei circumstanţe : glomerulonefritele acute, sindroamele nefrotice şi insuficienţa cardiacă asociată cu o nefropatie organică şi cel mai adesea secundară unei cardiopatii hipertensive. Mecanismele fiziopatologice diferă de la o situaţie la alta, însă în toate cazurile există o ruptură a echilibrului glomerulo-tubular normal, cu creşterea fracţiei sodiului reabsorbită la diferite nivele ale sistemului tubular.

În aceste condiţii, o restricţie a aporturilor de sodiu şi administrarea concomitentă a unui tratament diuretic sînt măsuri terapeutice logice. În afara acestor 3 situaţii şi sub rezerva că tensiunea arterială este normală, nu este indicată aplicarea unui regim hiposodat în cursul afecţiunilor renale. O proteinurie izolată fără sindrom nefrotic autorizează aporturi sodice normale. Acelaşi lucru este valabil şi pentru insuficienţa renală cronică necomplicată, în cursul căruia diminuarea reabsorbţiei tubulare de sodiu compensează dimi-

nuarea filtrației glomerulare și permite menținerea unui bilanț sodic echilibrat.

La acești bolnavi, un regim intempestiv desodat este inutil și chiar periculos.

În marea majoritate a cazurilor, conduita tratamentului diuretic în cursul sindromului nefrotic este simplă. Toate salidiureticele pot fi utilizate. Alegerea lor depinde de intensitatea edemului și de obișnuința medicului. În formele medii, recurgerea la diureticele tiazidice, cu acțiune moderată și prelungită și cu efect diuretic etalat pe 24 ore, este de preferat. În acest sens se va administra : *hidroclortiazidă* (nefrix ; esidrex-Ciba ; hypothiazide R.P.U. ; dichloride-Merk Sharp) cîte 25 mg de 2—4 ori pe zi în cure discontinue de 5—10 zile, asociate cu regim bogat în potasiu sau clorură de potasiu (în cachete) de 2—4 g pe zi. O astfel de cură este activă la bolnavii cu o filtrare glomerulară superioară de 40—50 ml/mn, cu o natriureză de peste 20 mEq/zi și natremie și kaliemie normale. În asemenea cazuri, trebuie evitate deplețiile sodice foarte rapide care obosesc bolnavul și favorizează apariția unei reacții de hiperaldosteronism secundar nefast. Cura cu diuretice trebuie continuată pînă la dispariția completă a edemelor. După dispariția acestora, trebuie aplicat un tratament de întreținere, care depinde de posibilitățile menținerii unui bilanț sodic echilibrat, deci o greutate stabilită a bolnavului, sub regim desodat. Cînd vor fi necesare, vor fi prescrise salidiureticele, în doze foarte mici (un comprimat pe zi), în cură discontinuă, la 2—3 zile odată.

Terapeutica simptomatică a retenției hidrosodice beneficiază de o asociere între diuretice și glicocoticoizi, indocid, substanțe imunodepresive, cînd există argumente clinice și histologice pentru aplicarea ei.

În cursul sindroamelor edematoase masive, cu valori supraponderale de 10—20 kg și mai mult, sînt indicate salidiureticele puternice de tip furosemide sau acid etacrinic. O asemenea inflație masivă se întîlnește mai ales în unele sindroame nefrotice cu leziuni glomerulare minime, unele glomerulonefrite membrano-proliferative (lobulare) și în unele glomeruloscleroze diabetice. În asemenea circumstanțe, se poate instala și o insuficiență renală funcțională, în raport cu o hipovolemie post-terapeutică. Se administrează în medie cîte 40—80 mg furosemidă (lasix, lasilix, furantral, furanthril) sau acid etacrinic (edecrin, hidromedin) în doze de 100—200 mg/zi.

Utilizarea diureticilor cu acțiune distală, care economisesc potasiu (triamterenul, spironalactona, amiloride) singure sau asociate cu tratament salidiuretic este adesea de preferat. Ineficacitatea tratamentului diuretic atestată prin persistența edemelor, greutatea corporală stabilă, natriurii blocate și inferioare valorii de 20 mEq/24 ore, se întîlnește în unele sindroame nefrotice severe, cu hipoalbuminemie marcată. În aceste cazuri, se observă concomitent și o insuficiență renală funcțională.

Responsabilitatea unei hipovolemii eficace tratamentului diuretic cu scăderea fluxului sanguin renal și a filtrației glomerulare, creșterea reabsorbției proximale de sodiu, hiperaldosteronismul secundar, ilustrează atunci necesitatea unei expansiuni volemice care trebuie să întovărășească și chiar să preceadă tratamentul diuretic. Expansiunea volemică este cel mai bine obținută prin perfuzii de albumină umană concentrată și desodată, (50—100 ml în perfuzii zilnice), iar în lipsa acesteia, soluții macromoleculare (dextran, subtosan). În asemenea circumstanțe, furosemida și acidul etacrinic constituie diureticele de preferat. Posologiile eficace sînt însă superioare celor prescrise în mod obișnuit.

Asocierea unui diuretic distal este adesea justificată. Ea întărește răspunsul natriuretic reducînd riscul hipokalimiei.

Trebuie de subliniat că riscul unei insuficiențe renale cronice asociate cu un sindrom nefrotic nu este o contraindicație pentru tratamentul diuretic. Aceste fapte se întîmplau numai în trecut, cînd unele diuretice erau toxice (mercuriale) și în cazul diureticelor tiazidice, care sînt ineficace la bolnavii cu filtrații glomerulare inferioare valorii de 20 ml/mn. Introducerea diureticelor ansei, furosemida și acidul etacrinic, eficace în doze mari și puțin toxice, a modificat atitudinea clasică. Întrebuințarea lor este din plin justificată în cursul infiltrațiilor hidro-sodice întovărășite de o insuficiență renală, fie că este vorba de o insuficiență cardiacă sau de edeme nefrotice. Doza eficace este în funcție de gradul deficitului funcțional renal. Posologia inițială de 120 mg în 24 ore pentru furosemidă, trebuie să fie progresiv crescută zilnic cu 120 mg, pînă se obține efectul terapeutic dorit. În afara tratamentului de atac, sînt necesare doze zilnice de 250—1 000 mg (divizate în trei pînă la patru prize/zi). Tratamentul de atac trebuie urmat cu aceste doze mari pînă la dispariția completă a edemelor. Tratamentul de întreținere, cînd este necesar, trebuie să permită pentru doze moderate de 80—120 mg pe zi, menținerea rezultatelor obținute.

În caz de insuficiență renală, utilizarea diureticelor cu acțiune distală de tip spironolactonă (aldactone), în doze de 400—600 mg/zi, trebuie să fie prudentă. Riscurile unei hiperkaliemii și a unei acidoze metabolice, legată direct de efectul tubular al medicamentului, implică o supraveghere strictă a kaliemiei și a echilibrului acido-bazic. Asociată cu furosemida, spironolactona poate să întărească răspunsul natriuretic, reducînd, în același timp, riscurile hipokaliemiei

la care se expun, chiar la un bolnav cu insuficienţă renală, dozele mari de furosemidă.

În cursul sindroamelor nefrotice severe, cu natriurii blocate, hiponatremia nu este excepţională. Ea este consecinţa unei tulburări a eliminării apei libere (clearance-ul apei libere este diminuat), şi caracterizează edemele hipotonice, unde bilanţul hidric este mai crescut decît bilanţul sodic. Diminuarea clearance-ului apei libere este în raport, mai ales, cu creşterea reabsorbţiei tubulare proximale de Na, care împiedică funcţionarea mecanismelor de diluţie a urinii, oferind cantităţi insuficiente de sodiu pentru reabsorbţie la nivelul locurilor de diluţie (tubul distal, tubul colector).

Tratamentul edemelor hipotonice impune o restricţie strictă a aporturilor hidrice. Prescripţia de sodiu este inutilă şi periculoasă şi nu face decît să crească riscul unei încărcări hidrosodate, fără posibilitatea de a creşte natremia.

Asocierea unor edeme cronice rebele cu desordini metabolice complexe cu hiponatremie, hipokaliemie, cu alcaloză metabolică şi insuficienţă renală caracterizează aşa-numitele *edeme refractare*.

În nefrologie şi îndeosebi, în sindroamele nefrotice, o asemenea situaţie este relativ rară. Ea este, de cele mai multe ori, consecinţa unor tratamente rău conduse : aporturi hidrice sau hidrosodate inadecvate, prescrierea fără control a unor doze crescute de diuretice din ce în ce mai ineficace. Este aproape imposibil ca un tratament bine condus, ghidat de o analiză corectă a mecanismelor fizio-patologice, să nu ducă la ameliorarea sau dispariţia edemelor ce întovărăşesc sindroamele nefrotice.

Tratamentul medicamentos al sindroamelor nefrotice primitive

În sindroamele nefrotice primitive, tratamentul medicamentos depinde de tabloul clinic şi mai ales de leziunile histopatologice. Tratamente „specifice" pot fi considerate : *corticoterapia, chimioterapia şi antiinflamatoriile*.

1. *GLICOCORTICOIZII*

În numeroase forme de sindrom nefrotic primitiv, efectele glicocorticoizilor sînt remarcabile, deşi nu există explicaţii plauzibile.

În prezent s-a renunţat la ACTH şi cortison şi se preferă îndeosebi prednisonul (cortancyl-ul). Cu alţi derivaţi s-au produs diferite complicaţii : atrofii musculare importante (după triamcinolone) şi frenare suprarenaliană (după beta-méthazone). Pentru a fi eficace, corticoterapia trebuie să fie *precoce, intensă* şi *prelungită*.

Administrarea glicocorticoizilor trebuie să fie precoce, în primele 6 luni de la debutul sindromului nefrotic. Dozajul glicocoticoizilor trebuie să fie adecvat formei clinice. Astfel, în sindroamele clinice „pure", cu leziuni glomerulare minime, corticoizii sînt indicaţi în doze de circa 1 mg/Kg/zi, timp de 2 luni, şi de 0,65 mg/Kg/zi, timp de 4 luni (aceste doze trebuiesc crescute la copii sub 12 ani 2 mg/Kg/zi şi respectiv, 1 mg/Kg/zi). În caz de eşec (trecerea la cronicitate, recidivă) se poate recurge şi la o posologie mai forte de glicocorticoizi, adică de 1,5 mg/Kg/zi la adult şi de 3 mg/Kg/zi la copil, în doze descrescînde. În caz de corticodependenţă, se va recurge la imunodepresoare.

În sindroamele nefrotice „impure" şi cu modificări glomerulare vizibile la microscopia optică, glicocorticoizii sînt discutabili, mai ales cînd există concomitent şi o insuficienţă renală sau o hipertensiune arterială. În formele fără insuficienţă renală, fără hipertensiune arterială şi fără proliferare extra-capilară, corticoizii se pot utiliza cu prudenţă. Dacă în primele 6 săptămîni de tratament nu se obţin rezultate satisfăcătoare, se suprimă corticoidul.

Complicaţiile glicocorticoizilor sînt numeroase. Cele mai importante sînt : hemoragiile digestive, hiperglicemie, complicaţii psihice şi mai ales instalarea unui sindrom Cushing.

2. *CHIMIOTERAPIA ZISĂ „IMUNODEPRESIVĂ"*

În ultimii ani s-au introdus în tratamentul sindroamelor nefrotice substanţe cu acţiune imunodepresivă (agenţii alkilanţi singuri sau asociaţi cu antimetaboliţi). Terapeutica cu aceste substanţe se bazează pe proprietatea lor de a inhiba formarea anticorpilor şi involuţia ţesutului care produce reacţia imunitară. În acest mod, se poate exercita o inhibiţie asupra mecanismelor care stau la baza unor afecţiuni renale, diminuînd sau inhibînd anticorpii anti-rinichi. Indicaţiile tratamentului cu imunodepresive sînt următoarele :

— sindromul nefrotic primitiv cu glomeruli optic normali sau cu leziuni glomerulare minime, în care corticoterapia este eficace însă contraindicată ;

— sindromul nefrotic primitiv, cu aceleaşi leziuni de mai sus, însă corticorezistent sau corticodependent ;

— sindromul nefrotic cu leziuni de glomerulită membranoasă şi extramembranoasă ;

— sindromul nefrotic cu leziuni de glomerulită proliferativă difuză ;

— sindroamele nefrotice secundare din lupusul eritematos diseminat şi purpura reumatoidă.

Dintre substanţele imunodepresive cele mai frecvent utilizate sînt :

a) *méchlorethamine sau caryolisine* se administrează pe cale intravenoasă în doze de 1—5 mg/zi, pînă la o doză totală de 1 mg/zi. Este foarte greu tolerată (greţuri, anemie) ceea ce îi restrînge întrebuinţarea.

b) *chlorabuţilul (leukeran)* se administrează în doze de 0,2 mg/kg/zi. Este de preferat din cauza acţiunii sale antilimfocitare. Are marele avantaj de a fi folosit pe cale bucală. Are acţiune lentă şi progresivă. Este medicaţia imunodepresivă cea mai bine tolerată (Zosin).

c) *ciclofosfamida (endoxan)* se administrează intravenos sau bucal în doze de 1—2 mg/kg/zi, singură sau în asociere cu alkilant (chlorambucil).

d) *azatioprina (imuran, imurel)* se utilizează singură sau în asociere cu chlorambucilul, în doze de 3 mg/kg/zi. Efectele terapeutice sînt asemănătoare cu cele ale purinetholului, fiind un derivat heterociclic al mercaptopurinei.

Pe baza experinţelor clinice de pînă acum, se pare că durata unei cure nu are limite fixe. Ea poate dura 3—6 luni, iar uneori 1 an sau chiar mai mult. În caz de recădere, tratamentul poate fi repetat sub strictă supraveghere hematologică.

În tot timpul tratamentului cu substanţe imunodepresive se vor asocia :

— *prednison (cortancyl)* în doze de 10—15 mg/zi, în funcţie de tensiunea arterială şi de valorile ureei sanguine ;

— *un antibiotic cu spectru larg* pe cale bucală (tetraciclină).

În tot cursul tratamentului, bolnavii vor rămîne sub supraveghere medicală, iar o dată pe săptămînă, se va proceda la numărătoarea eritrocitelor, leucocitelor şi trombocitelor. Întreruperea tratamentului este obligatorie cînd hematiile scad sub 3 milioane, leucocitele sub 1 500 (pentru leukeran 2 500—3 000/mm³) şi plachetele sub 100 000 mm³. Tratamentul poate fi reluat numai după ce s-a realizat o ameliorare hematologică. Accidentele hematologice cele mai severe sînt reprezentate de aplazia medulară.

Indicaţiile terapeutice şi rezultatele respective depind în cea mai mare măsură de tipul anatomo-patologic lezional de sindrom nefrotic :

În sindromul nefrotic primitiv cu leziuni glomerulare minime (glomerulonefroza lipoidică), corticoterapia a dat cele mai bune rezultate şi a transformat complet prognosticul acestei afecţiuni. În cazurile care reacţionează cel mai favorabil la această terapeutică (35—40 %), proteinuria dispare în 1—4 săptămîni, fiind precedată de o criză diuretică întovărăşită de topirea edemelor. După această perioadă, urmează alta, timp de o lună, în care mai persistă unele

anomalii biologice cum ar fi : creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor, hipoproteinemie şi hiperlipidemie. La sfîrşitul acestui interval, corticoterapia se diminuează în mod progresiv.

Bariéty şi Lagrue obţin în aceste cazuri, remisii complete în 20—30%, după 2—3 reşute şi reluări de tratament. În 50% din aceste cazuri se remarcă o corticodependenţă şi sub o doză „prag" apare proteinuria.

În 10—20% din cazuri, glomerulonefroza lipoidică este corticorezistentă şi prelungirea tratamentului este ineficace, expunînd bolnavul la riscuri inutile.

În 5% din cazuri, corticoterapia chiar cînd este eficace trebuie întreruptă din cauza apariţiei unor complicaţii, cum ar fi : tuberculoza pulmonară, ulcerul duodenal, diabetul şi tulburările psihice. Aceste cazuri sînt denumite „cortico-intolerante".

Aşadar, 60—70% din cazurile cu sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare minime se vindecă numai prin corticoterapie. Trebuie de subliniat că 40% din cazuri se vindecă în a 6-a săptămînă de cură, fără reşute.

Atitudinea terapeutică adoptată de Arneil este interpretată şi merită a fi încercată de bolnavii cu sindrom nefrotic. Ea constă din administrarea unui tratament de atac cu doze mari de glicocorticoizi, timp de 6 săptămîni. Dacă după această perioadă de tratament proteinuria dispare, bolnavul rămîne numai în supraveghere. În caz de reuşită, tratamentul se mai continuă timp de 6 luni de zile.

În glomerulonefroza corticosensibilă însă cortico-intolerantă sau corticodependentă, agenţii alkilanţi şi îndeosebi chlorambucilul (leukeran) exercită un efect terapeutic eficace. Bariéty şi Lagrue au obţinut rezultate favorabile în toate cazurile tratate. Rezultate terapeutice similare raportează şi Shearn, West, Zozin şi alţii.

În sindroamele nefrotice cu leziuni glomerulare minime neinfluenţate de corticosteroizi (chiar în doze mari), asocierea agenţilor alkilanţi cu antimetaboliţi permite obţinerea de remisii complete în 50% din cazuri.

În sindromul nefrotic primitiv cu hialinoza neregulată a glomerulului, corticoterapia este ineficace producînd pusee hipertensive şi azotemice. În aceste cazuri remisii complete se pot obţine în circa 20—30%.

În sindroamele nefrotice primitive cu glomerulopatie extra-membranoasă este foarte greu să se obţină rezultate satisfăcătoare cu glicocorticoizi. În aceste cazuri, se pot obţine remisii complete şi incomplete în circa 66%. Este foarte interesant de subliniat că uneori aceste forme se pot ameliora spontan şi lent, timp de mai mulţi ani (Berger).

În sindroamele nefrotice primitive cu leziuni de glomerulonefrită proliferativă difuză, corticoterapia este ineficace şi periculoasă prin puseele hipertensive şi azotemice pe care le determină. Totuşi, uneori, se pot obţine şi aici unele ameliorări după tratamentele prelungite (peste 6 luni) cu doze mari.

Tratamentul asociat cu alkilanţi şi antimetaboliţi este indicat şi poate realiza în 50% din cazuri remisii, mai ales cînd evoluţia bolii nu depăşeşte 2 ani. La bolnavii cu o evoluţie mai mare decît 2 ani, nu s-au obţinut nici un fel de efecte terapeutice (mai ales în formele parietoproliferative şi lobulare).

În concluzie, se poate spune că rezultatele tratamentului sindroamelor nefrotice primitive cu corticosteroizi şi substanţe imunodepresive atestă că glicocorticoizii realizează remisii complete la majoritatea copiilor şi adulţilor cu leziuni glomerulare minime. Probleme deosebite ridică numai cazurile care nu răspund favorabil la corticoterapie sau care necesită doze mari pentru dispariţia sau reducerea proteinuriei. Sînt discutabile şi cazurile de sindrom nefrotic care sînt cortico-dependente şi cele care fac recăderi după întreruperea sau reducerea dozelor de glicocorticoizi. În alte situaţii, mai ales la copii, administrarea substanţelor imunodepresive dă rezultate favorabile.

Chimioterapia imunodepresivă este indicată în cazurile de sindrom nefrotic cu leziuni glomerulare proliferative sau membranoase, care nu se află într-un stadiu avansat şi care au contraindicaţii pentru corticoterapie sau aceasta este ineficientă.

Tratamentul sindroamelor nefrotice secundare

Tratamentul simptomatic este asemănător cu cel din sindroamele nefrotice primitive. Dacă bolnavul prezintă edeme se va institui un regim de restricţie sodată, în care aportul zilnic de sodiu nu va depăşi cantitatea de 500 mg.

În cazurile fără insuficienţă renală, aportul alimentar de proteine va fi de 2 g/kg/24 ore. În sindroamele nefrotice însoţite de insuficienţă renală, aportul de proteine va fi strîns legat de cantitatea de filtrat glomerular, conform indicaţiilor date de Hamburger (vezi tabelul). În unele cazuri, tot în cadrul tratamentului simptomatic, se va putea administra cu multă prudenţă perfuzii de albumină (plasmă concentrată) şi diuretice.

Tratamentul etiologic este, de cele mai multe ori, foarte descurajant. El constă în :

— imunodepresoare în sindroamele nefrotice post-glomerulonefrite ;

— corticoterapie şi imunodepresoare în lupusul eritematos diseminat ;

— insulină în diabetul zaharat.

— anticoagulante sau tratament chirurgical în trombozele venelor renale.

Trebuie de subliniat şi aici, că tratamentul etiologic poate fi în unele cazuri destul de periculos. Astfel, în marea majoritate a sindroamelor nefrotice post-glomerulonefrită şi amiloză, glicocoticoizii sînt contraindicaţi. De asemenea în colagenoze ei trebuiesc manevraţi cu deosebită prudenţă.

Tratamentul etiologic al fiecărei forme de sindrom nefrotic secundar va fi dezvoltat mai pe larg în capitolele respective din cadrul glomerulopatiilor cu sindrom nefrotic (glomerulonefroze).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ :

1. *Arneil G. G., Lam N. C. :* Lancet, 1966, II, 819 ; 2. *Bariéty J., Lagrue G. :* Med. Int. vol. 3, 10, 1968, 643 ; 3. *Berger J., Montera H., Hinlais N. :* Actualités Néphrol. Necker, 1966, 265 ; 4. *Bruckner J. :* Viaţa medicală (Buc), 1963, 10, 975 ; 5. *Branccacio D., Rivolta E., Graziani G., Pizudato H. :* Nephron, 1974, 12, 150 ; 6. *Bulla M., Seiferth J., Kruger G., Gotte R. :* Stsch. Med. Wschr., 1974, 99, 23, 1256 ; 7. *Cameron J., Blandford G. :* Lancet, 1966, II, 242 ; 8. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale. Edit. Medicală Bucureşti, 1972 ; 9. *Conté J., Mignon-Conté M., Moreau G., Suc. J. M. :* Acta Néphrol. Hôp. Necker, 1970, 313 ; 10. *Dimitriu C. C., Beroniade V. :* Nefrologie. Edit. Med. Bucureşti, 1963 ; 11. *Fries D., Brunat N., Francois B., Traçer J. :* J. Urol. Néphrol., 1965, 71, 714 ; 12. *Fries D., Traeger J., Zech P., Brunat N., Bouletreau P. :* Actualités Hôp. Necker Paris, 1967 ; 13. *Georgescu L., Tudose N. :* Morfol. norm, şi pat., 1965, 10, 385 ; 14. *Govaerts P. :* Le fonctionnement du rein malade. Masson C-ie, 1936 ; 15. *Govaerts P., Lambert P. P. :* J. d'Urol., 1953, 59, 693 ; 16. *Halpern B., Milliez P., Lagrue G., Bariéty J. :* Therap. Umsch. 1965, 22, 404 ; 17. *Hamburger J. et Coll. :* Les grandes methodes thérapeutiques. In Néphrologie, Vol. II edit. Flammorion, Paris, 1966, p. 1711 ; 18. *Heptinstall R. H. :* Pathology of the kidney. Churchill-London, 1966 ; 19. *Jensen H. :* Danish Med. Bull., 1971, 18, 12, 25 ; 20. *Jensen H. :* Plasma protein metabolism in the nephrotic. 21. *Zosin C., Fries D. :* Sindromul nefrotic. Edit. Medicală, 1968.

B. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ DE CAUZĂ RENALĂ

Cercetările experimentale ale lui Goldblatt și faptele de observație clinică au confirmat părerile mai vechi ale lui R. Bright, că între suferința renală și cea cardio-vasculară există o strînsă legătură.

Asocierea frecventă dintre nefropatii și hipertensiunea arterială a devenit mai evidentă după introducerea în practica clinică a măsurării sistematice a tensiunii arteriale.

Astăzi, se poate afirma că orice leziune ischemiantă renală uni sau bilaterală, de origine vasculară sau parenchimatoasă, este capabilă să producă apariția unei hipertensiuni arteriale. Studiile de fiziologie și de biochimie arată că în hipertensiunea de origine renală, indiferent de leziunile rinichiului, intervine un mecanism endocrin renal și anume, secreția în exces de substanțe presoare (sistemul renină-angiotensină). Acest fenomen este cauzat de o ischemie renală sau de o diminuare substanțială a funcției hipotensoare a rinichiului sănătos.

Hipertensiunea arterială de cauză renală se întîlnește într-un procent de 20—40% din totalul cazurilor de hipertensiune arterială și constituie cea mai frecventă varietate din cadrul hipertensiunilor arteriale secundare, fiind întrecută doar de forma primitivă sau esențială, care, pe global, atinge proporția de 60—70%.

Tabloul de mai jos, reprodus după Costică este în acest sens foarte edificator :

1. *HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ* (inclusiv hipertensiunea sistolică din ateroscleroză) 60—70%
2. *HIPERTENSIUNILE ARTERIALE SECUNDARE* 30—40%
   a) *Hipertensiunea arterială de cauză renală :*
      — *hipertensiunea parenchimatoasă renală* . . 20—25%
      — *hipertensiunea arterială reno-vasculară* . . 5—15%
   b) *Hipertensiunea arterială endocrină*
      — *prin feocromocitom* 0,5%
      — *prin sindromul Conn* 1,0%
   c) *Hipertensiunea arterială vasculară prin coarctație de aortă* 1%

   d) *Hipertensiunea arterială secundară prin alte cauze* 1%

După Iliescu și colaboratorii, hipertensiunea arterială renală cunoaște trei forme principale, în raport cu localizarea renală a factorului morbid incriminat în producerea creșterii tensionale.

1. *Hipertensiunea arterială PRE-RENALĂ* (vasculo-renală sau reno-vasculară) se datorește prezenței factorului determinant la nivelul arterei renale sau a marilor sale ramuri. Prin această localizare, el poate produce diminuări ale calibrului vascular, prin modificări intrinseci (ocluzii prin tromboze, embolii, stenoze congenitale sau dobîndite, ateroscleroză etc.) sau prin compresiune extrinsecă, cum ar fi pensări sau torsionări ale pedicului vascular renal.

2. *Hipertensiunea arterială RENALĂ* se caracterizează prin prezența leziunii cauzale la nivelul parenchimului renal. Această lezionare poate fi generată de modificări patologice ale ramificațiilor vaselor mici intra-parenchimatoase, ale arterelor renale, sau existenței unor procese patologice în însăși parenchimul renal propriu-zis.

3. *Hipertensiunea arterială POST-RENALĂ* este determinată de existența unui factor morbid situat la nivelul căilor urinare. Staza și distenzia urinară ce se produce la nivelul căilor urinare poate induce indirect tulburări circulatorii ischemiante ale parenchimului renal sau a pedicului vascular.

O clasificare mai completă a hipertensiunii arteriale renale propune Negoiță și colaboratorii (21) :

1. *NEFROPATII PARENCHIMATOASE* (inflamatorii, vasculare, metabolice etc).
   Hipertensiunea arterială reno-parenchimatoasă, din nefropatii :

a) *nefropatii bilaterale :* pielonefrita cronică (nefrita interstițială), glomerulonefrita cronică, nefroangioscleroza, colagenoze (lupus eritematos diseminat, periarterita nodoasă), boli metabolice (gută, diabet zaharat), tuberculoza renală, amiloidoză, paraproteinemii, nefrita de iradiație.

b) *nefropatii unilaterale :* chistul renal solitar, rinichi mic unilateral (congenital), vascular, pielonefritic, tumoare malignă renală (epiteliom, hipernefrom, tumora Wilms), reninom (reninism primar), distrofie renală.

2. *HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ RENO-VASCULARĂ* (prin stenozarea arterei renale) se întîlnește în : aterom, displazie fibroasă (fibromusculară), embolie trombus, anevrism, fistulă, arterită, compresiuni externe vasculare.

3. *HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ AFECȚIUNILOR UROLOGICE :* nefropatia obstructivă (nefrolitiază, stenozare inflamatorie, compresiuni), fibroza retroperitoneală, malformații reno-urinare congenitale, perinefrita (hematom subcapsular).

4. *HIPERTENSIUNEA RENOPRIVĂ.* Apare după binefrectomie în vederea transplantării renale.

Dintre varietățile de hipertensiune arterială de cauză renală, o importanță prevalentă o au prin incidența lor crescută și prin implicațiile prognostice și terapeutice *hipertensiunea reno-vasculară, nefritele unilaterale hipertensive* și *nefropatiile bilaterale hipertensive.*

B. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ RENO-VASCULARĂ

Hipertensiunea arterială reno-vasculară reprezintă o creștere a presiunii arteriale provocată de o boală obstructivă a vascularizării arteriale renale și potențial reversibilă printr-un tratament chirurgical.

Leziunile arterei renale la hipertensivi sînt destul de frecvent întîlnite în patologie. În timp ce Smith le găsește numai la 2% din cazuri, Maxwell (18) apreciază prezența lor la procentul de 15%.

Frecvența destul de mare a hipertensiunii reno-vasculare pune în fața nefrologului următoarele probleme spre rezolvare :

— depistarea leziunilor reno-vasculare la hipertensivi, mai ales la indivizii tineri, prin utilizarea sistematică la toți bolnavii cu hipertensiune arterială a urografiei intravenoase cu spălare a ureei și arteriografie renală, și

— selecționarea bolnavilor susceptibili de a beneficia de tratamentul chirurgical (ischemie renală, teren).

ISTORIC. Relațiile dintre hipertensiune și rinichi sînt cunoscute de multă vreme și din 1909, Alexis Carrel a descris un caz de hipertensiune arterială cu insuficiență renală prin stenoza arterială a rinichiului.

În 1934, Goldblatt demonstrează experimental că se poate provoca o hipertensiune arterială prin obstruarea parțială a arterei renale, care poate fi vindecată prin îndepărtarea clampării arteriale, cînd această operațiune este efectuată într-o anumită perioadă de timp. Mai tîrziu, în 1938, Lead-Better și Leiter publică primele cazuri de hipertensiune arterială produsă de tromboza unilaterală a unei artere renale, vindecată prin ablația rinichiului ischemizat. În 1951, Fabre și Lenègre raportează 3 observații personale de hipertensiune de tip Goldblatt la om.

Un progres important în depistarea și studierea hipertensiunii renovasculare a fost introducerea în practică de către Dos Santos și Seldinger (28) a arteriografiei renale. Prin această tehnică, autori ca Poutasse în 1950 și apoi De Camp (cit. 1) au putut pune în evidență cu preciziune dismorfiile arteriale renale. În 1954, Howard și colaboratorii (11) deschid era explorării funcționale renale separate, propunînd criteriile de definire a ischemiei renale. În prezent, cel mai mare succes în domeniul terapeuticii arteriale reno-vasculare îl constituie vindecarea ei cu conservarea concomitentă a rinichiului, prin metoda chirurgicală Debakey (cit. 1).

Anatomie patologică

Anatomia patologică are ca obiectiv studierea leziunilor pe care le prezintă artera renală și consecințele parenchimatoase ale acestora.

1. Leziunile arteriale renale

Stenoza arterei renale poate fi determinată de diferite tipuri de leziuni. Ele pot fi împărțite în două mari categorii : *leziuni ateromatoase* și *leziuni fibroase.*

a) *LEZIUNILE ATEROMATOASE sînt cele mai frecvente.* Incidența lor este divers apreciată după statistici și autori. În timp ce Shapiro (27) le găsește în 85% din cazuri, Hunt (12) numai în 37% din cazuri, iar pentru Vaysse (cit. 1), ateromul reprezintă 38% din cazurile de hipertensiune reno-vasculară operată.

Segmentul proximal al arterei, la nivelul vecinătății sale cu artera aortică, este locul cel mai frecvent interesat în procesul morbid. Cel mai adesea este vorba de o placă de aterom aortic, care obstruează mai mult sau mai puțin originea arterei renale (placă ateromatoasă ostială) și prelungirea sa proximală. Stenoza este în 2/3 din cazuri după Stewart (27) excentrică și neregulată. În contrast cu aspectul arteriografic, nu există nici un fel de dilatație poststenotică adevărată cu dilatarea calibrului arterei (1). Evoluția anatomică se face spre obstrucție progresivă cu hematom disecant al peretului arterei și ulterior, tromboză. Aceste leziuni apar mai ales la bărbat, după vîrsta de 50 ani ; în mod excepțional pot fi observate și la tineri.

b) *LEZIUNILE FIBROASE* se întîlnesc într-o proporție de 44% după Vaysse, în 9% după Shapiro și în 67% din cazuri după Hunt (12).

Harrison și McCormack (7) propun o clasificare pe baza criteriului sediului predominant a leziunii de la nivelul peretelui arterial (intimă, medie, adventice) :

— *Fibroza intimală* se caracterizează prin acumulare concentrică de colagen înăuntrul limitantei elastice interne. Fibroblastele primitive sînt incluse în colagen. Limitanta elastică internă poate fi ruptă, putînd antrena un anevrism disecant. Această formă se observă cel mai frecvent la tineri. Ea realizează o stenoză concentrică, bine localizată, care interesează treimea mijlocie a trunchiului sau a unei ramuri. Se observă mai ales la copil sau adultul tînăr. Acest tip de leziune se întîlneşte în 10% din modificările morfologice fibroase.

— *Leziunile mediei* sînt, ca frecvenţă, imediat după aterom. Se descriu următoarele aspecte histopatologice :

hiperplazia sau displazia fibro-musculară (2—3% din leziunile fibroase) este singura leziune renală oclusivă în care se găseşte o adevărată hiperplazie a fibrelor musculare şi a fibrelor de colagen. Se poate întovărăşi de un hematom disecant situat în aval şi constituit pe baza rupturii limitantei elastice interne. Aspectul angiografic al acestei leziuni evolutive este identic cu acela al fibrozei intimale.

fibroza medială (boala fibro-musculară) se traduce arteriografic prin aspectul tipic al unui colier de perle, determinat de prezenţa unor inele fibroase, care alternează cu scurte dilatări anevrismale. Variabilitatea îngroşării mediei este foarte bine pusă în evidenţă pe secţiunile longitudinale ale vaselor renale. Se observă că limitanta elastică internă dispare din loc în loc şi zone de distrugere a mediei alternează cu zone de îngroşare. Se observă, de asemenea, că în zonele de îngroşare, ţesutul muscular este înlocuit prin colagen. În zonele de distrucţie ale mediei se formează microanevrisme limitante numai de limitanta elastică externă, care rezistă la disecţie sau ruptură şi nu se complică cu tromboze. Leziunea este destul de întinsă interesînd cele 2/3 distale ale trunchiului şi ramurile de diviziune, într-o treime din cazuri. Ea atinge adesea cele două artere renale, mai frecvent la dreapta. Astfel, artera renală dreaptă este atinsă în 34% din cazuri izolate, artera renală stîngă în 6%, iar atingerea simultană a celor două artere renale se observă în 60% din cazuri (1). Leziunea fibroasă este cea mai răspîndită şi reprezintă 75—80% din totalitatea leziunilor fibroase şi 60—70% din toate stenozele idiopatice.

fibroza difuză a mediei sau hiperplazia mediei reprezintă 5—15% din leziunile fibroase. Stenoza în aceste cazuri, rezultă din hiperplazia muşchiului neted în medie fără întrerupere, şi fără formaţie anevrismală. Arteriografia pune în evidenţă o stenoză lineară prin reducerea lumenului arterial.

fibroza perimusculară-sub-adventitială se întîlneşte în 15—25% din leziunile fibroase. Se caracterizează prin existenţa unei leziuni

stenozante care se manifestă ca un colier fibros ce înconjoară artera pe o lungime variabilă. Fibroza se produce pe versantul extern. Arteriografia arată fie o stenoză în diafragm, fie un aspect de colier de perle. Acest tip de leziune se observă mai ales la femeia tînără între 15—30 ani. Ea nu apare decît pe artera renală şi interesează mai frecvent, partea dreaptă.

— *Fibroza adventitială* se întîlneşte numai în 1% din cazuri, putîndu-se întovărăşi şi de alte leziuni ale mediei.

Acest polimorfism anatomic explică şi variabilitatea imaginilor arteriografice. Frecvenţa unei adevărate dilatări postnecrozice, cu mărirea reală a calibrului arterial constituie un argument major pentru diagnosticul acestui tip de leziune.

— *ALTE LEZIUNI ARTERIALE.* În afară de leziunile histologice arătate mai sus, mai pot fi întîlnite următoarele aspecte morfopatologice arteriale :

- *trombozele arterei renale* reprezintă în medie 15% din leziunile ce cauzează apariţia unei hipertensiuni reno-vasculare. Ele pot fi determinate de leziuni parietale preexistente (stenoze fibroase sau ateromatoase). Ar putea fi vorba şi de o tromboză totală, care atinge trunchiul şi ramurile arterei renale, sau a unei tromboze segmentare. În acest din urmă caz, o restabilire circulatorie distală poate fi deseori observată.
- *anevrismele arteriale* sînt rare. Numai anevrismele trunchiului şi anevrismele voluminoase pot fi considerate ca ischemiante şi hipertensinogene.
- *anevrismele arterio-venoase* sînt excepţionale.
- *compresiunile extrinseci ale arterei renale* sînt şi ele excepţional întîlnite.

2. Leziunile parenchimatoase renale

În afară de lezionările vaselor renale, în hipertensiunea arterială reno-vasculară mai pot fi observate şi lezionări ale parenchimului renal. Starea parenchimului renal ipsi şi controlateral constituie unul dintre elementele prognostice ale hipertensiunii reno-vasculare.

FIZIOPATOLOGIE

Noţiunea de hipertensiune arterială reno-vasculară sau de hipertensiune prin ischemie renală, s-a născut în 1939, cînd Braun-Menendez şi Page au descoperit mediatorii chimici eliberaţi prin ischemie renală : renina şi angiotensina, această din urmă substanţă fiind dotată cu proprietăţi hipertensive. Schema patogenică destul de

logică şi în acelaşi timp, seducătoare în principiu, conţine totuşi numeroase necunoscute în ceea ce priveşte :

RESPONSABILITATEA ANGIOTENSINEI ÎN MECANISMUL HIPERTENSIUNII

1. *Locul de secreţie al reninei* este în aparatul juxtaglomerular care, după cum se ştie, se compune din două părţi :

— pe de-o parte *celulele granulare juxtaglomerulare* situate în stratul mijlociu al arteriolei aferente glomerulului ;

— pe de altă parte, *macula densa,* segment diferenţiat din porţiunea iniţială a tubului distal la locul unde acesta trece în vecinătatea polului vascular al glomerulului corespunzător (fig. 7).

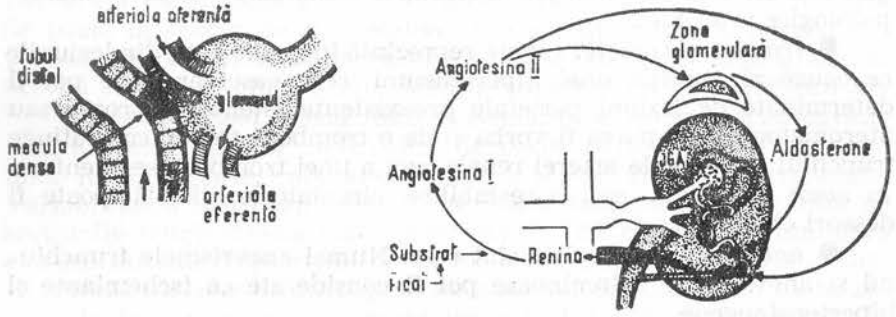


Fig. 7. *Aparatul juxta-glomerular şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron.* (Schemă după G. P. Sana, 1969).

Aceste două unităţi sînt legate anatomic şi fiziologic, găsindu-se în contact direct între ele fără întrerupere de ţesut colagen. Variaţiile lor sînt corelate între ele şi în caz de hipersecreţie de renină, celulele juxtaglomerulare se hiperplaziază şi se îmbogăţesc în granulaţii, în timp ce, celulele din macula densa devin mai înalte şi se încarcă cu enzime. Utilizînd anticorpii antirenină marcaţi cu fluoresceină, Hartrof şi colaboratorii (8) au putut pune în evidenţă o fluorescenţă în sînul celulelor granulare, localizînd astfel secreţia de renină.

2. *Mecanismul secreţiei de renină.* O creştere a secreţiei de renină se poate observa în următoarele circumstanţe : în stenoza uneia sau a celor două artere renale, în hemoragii acute şi colaps, în depleţie sodată prin regim hiposodat sau diuretice şi în ortostatism.

După cum se ştie, majoritatea acestor situaţii se întovărăşesc de hipovolemie. Multă vreme, s-a crezut că secreţia de renină ar fi determinată de o diminuare a fluxului plasmatic renal. Însă, acest fapt trebuie să fie reconsiderat, deoarece hipoxia singură nu poate produce această secreţie. Din aceasta reiese că termenul de hipertensiune renovasculară este preferabil celui de hipertensiune prin ischemie renală.

După Skinner şi colaboratorii (31), stimularea reninei pare a rezida în *presiunea de perfuzie a arteriolei aferente.* Există astfel, o corelaţie inversă între aceasta din urmă şi activitatea reninei sanguine. În acest mod, celulele granuloase juxtaglomerulare ar fi considerate ca nişte baroreceptori susceptibili de a detecta variaţiile presiunii de perfuzie (34). Rolul exact al maculei densa rămîne obscur şi în cercetările lui Maxwell (15), ale lui Vander şi Miller (36) ; reiese că secreţia reninei ar fi controlată de asemeni de către cantitatea de sodiu, care parvine la tubul renal, în regiunea maculei densa.

3. *Farmacologia reninei şi angiotensinei.*

Natura chimică a reninei nu este cu exactitate cunoscută, pentru că nu a putut fi obţinută pînă în prezent o renină pură. Se ştie că ea este o α 2-glicoproteină dotată cu proprietăţi enzimatice de proteoliză. Ea nu posedă nici o acţiune hipertensivă, însă este capabilă să degradeze un tetra-decapeptid de origine hepatică şi circulant în plasmă ; angiotensinogenul. Acesta este atunci transformat în decapeptid-angiotensina I care nu are nici un efect vasopresiv. Sub acţiunea enzimei de conversiune, după pierderea ultimelor două grupări aminate, se formează un octopeptid : angiotensina II. Aceasta din urmă are un puternic efect vaso-presor prin contracţia muşchilor netezi şi pereţilor arteriali. Constricţia arteriolelor glomerulare determină diminuarea fluxului plasmatic renal şi a filtraţiei glomerulare. Această activitate vasculară a angiotensinei depinde de bilanţul sodat. Ea creşte cînd acesta este pozitiv şi diminuă cînd este negativ (20). Se crede de asemenea că angiotensina II are o acţiune vasopresoare indirectă prin stimularea sistemului nervos simpatic.

În doze subpresoare, angiotensina exercită asupra tubului proximal, la individul normal, o acţiune favorabilă asupra absorbţiei de sodiu şi apă şi a secreţiei de K. În perfuzia intravenoasă, ea stimulează direct secreţia de aldosteron. Această acţiune este specifică şi independentă de acţiunea natriuretică. Se ştie de asemenea că secreţia de aldosteron mai poate fi pusă în evidenţă şi de alţi factori, în afară de angiotensina II : hiperkaliemia, hiponatremia şi mai puţin, de ACTH.

La rîndul său aldosteronul deşi nu posedă nici o acţiune presoare stimulează reabsorbţia tubulară distală de sodiu şi secreţia

de K şi mărind volemia restaurează fluxul plasmatic renal. Secreţia de renină este astfel frînată de un mecanism de „feed back". Un al doilea control se efectuează prin intermediul angiotensinei care, prin favorizarea reabsorbţiei de sodiu, contribuie de asemenea la creşterea volemiei.

4. *Rolul sistemului renină-angiotensină în determinarea hipertensiunii arteriale reno-vasculare.*

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol important în apariţia hipertensiunii arteriale. Un număr de 16% de hipertensivi prezintă creşteri importante ale reninemiei. Dintre aceşti hipertensivi cei mai mulţi sufăr de forma de hipertensiune reno-vasculară. Reiese, aşadar, că sistemul renină-angiotensină-aldosteron joacă un rol important în geneza hipertensiunii arteriale reno-vasculare. În favoarea rolului direct sau indirect al acestui complicat sistem în geneza sau menţinerea unei hipertensiuni reno-vasculare, pledează următoarele :

— hipertensiunea arterială reno-vasculară se însoţeşte de obicei de o creştere a activităţii reninei în sîngele periferic şi în vena cavă deasupra vărsării venei renale. Există o relaţie între valoarea reninei în sîngele din vena cavă şi evoluţia tensinală în raport cu repararea (repermeabilizarea) arterei renale (4) (20) (21).

— hipertensivii curabili chirurgicali au o reactivitate deosebită la angiotensina exogenă (testul lui Kaplan), ceea ce sugerează o saturaţie a organismului pentru angiotensina exogenă.

— hipertensivii curabili chirurgical au o reactivitate deosebită în evidenţă o diminuare a debitelor hidrice şi sodate de partea lezată cu o mărire a concentraţiei creatininei urinare. Aceste manifestări se datoresc acţiunii tubulare a angiotensinei.

Criticele aduse rolului jucat de sistemul renină-angiotensină-aldosteron în geneza hipertensiunii arteriale reno-vasculare se bazează pe următoarele fapte :

— Se poate crea o hipertensiune prin ischemie renală fără creşterea valorii reninei. Astfel, stricturarea unei artere renale, celălalt rinichi fiind exclus, conduce, la şoarece, la apariţia unei hipertensiuni arteriale, în timp ce conţinutul rinichiului în renină nu creşte.

— Importanţa creşterii tensionale nu este proporţională cu valoarea reninei. Astfel, stricturarea unei artere renale la şoarece, determină o creştere a activităţii reninei şi o hipertensiune arterială, însă în cursul evoluţiei, valoarea reninei se normalizează în timp ce hipertensiunea arterială persistă. De asemenea se poate observa apariţia unei hipertensiuni arteriale fără creşterea reninei aşa cum se întîmplă în sindromul Conn şi în hipertensiunea experimentală cu DOCA.

— Numeroasele situaţii patologice umane comportă o creştere a reninei şi a angiotensinei fără hipertensiune mai ales în stările de hipovolemie induse printr-un regim hiposodat, de către diuretice sau care întovărăşesc unele edeme hepatice, nefrotice sau cardiace.

Explicaţia acestor discordanţe constă în starea bilanţului sodat. Teoria maculei densa (segment iniţial a tubului contort proximal), afirmă că compoziţia fluidului tubular în sodiu poate influenţa secreţia de renină. Astfel, stricturarea unei artere renale nu determină hipertensiune, dacă animalul este într-un bilanţ sodat negativ. Invers, un bilanţ sodat pozitiv agravează hipertensiunea arterială.

După cum se ştie, conţinutul de sodiu din pereţii arteriali şi arteriolari creşte în cursul hipertensiunii arteriale experimentale şi umane (34). Se pare că această diselectrolitemie ar putea fi cauza creşterii reactivităţii vasculare la angiotensină. S-ar putea observa astfel o hipertensiune arterială cu valori scăzute ale angiotensinei în sînge.

În cele arătate mai sus, se poate imagina următoarea secvenţă în ceea ce priveşte geneza unei hipertensiuni arteriale reno-vasculare :

— o stenozare arterială renală poate determina o secreţie crescută de renină, angiotensină şi aldosteron.

— datorită pozitivităţii bilanţului sodic şi prezenţei în cantitate crescută de angiotensină se produce o creştere a tensiunii arteriale.

— acesta din urmă la rîndul său normalizează presiunea de perfuzie renală şi deci, secreţia de renină şi de angiotensină. Însă, creşterea reactivităţii vasculare indusă de retenţia de sodiu permanentizează hipertensiunea pentru valori sub-presorii de angiotensină. O asemenea secvenţă ar putea explica hipertensiunile fără anomalie umorală aparentă.

Simptomatologia clinică

După cum s-a arătat, frecvenţa hipertensiunii reno-vasculare este destul de mare, variind după autori între 5—15% dintre bolnavii hipertensivi. Cea mai importantă din hipertensiunile reno-vasculare este reprezentată de stenoza unei artere renale.

Cu toate acestea, nu orice stenoză a arterei renale este sinonimă cu hipertensiunea. Pentru acest motiv este necesară evaluarea responsabilităţii ce joacă anomalia vasculară în geneza hipertensiunii arteriale, fapt ce nu este totdeauna uşor.

La orice individ cu hipertensiune arterială sistolo-diastolică confirmată şi permanentă trebuie cercetată posibilitatea existenţei unei leziuni a arterei renale. Această cercetare se impune mai ales la in-

divizi tineri și se va efectua în trei etape, în care se vor studia succesiv criteriile care permit a se prevedea curabilitatea chirurgicală.

După Ben Maiz și colaboratorii, aceste criterii sînt (1) :

1. Criteriile de prezumție sau elementele de depistare a unei hipertensiuni arteriale prin leziuni ale arterelor renale

a) *CRITERIILE CLINICE*

— *Vîrsta* este un element important spre a se presupune dacă o hipertensiune arterială este de natură reno-vasculară la un tînăr. Cu cît hipertensivul este mai tînăr, cu atît există șansa de a se descoperi o cauză precisă a hipertensiunii sale. De altfel, leziunile arterei renale pot exista la orice vîrstă (în statistica lui Ben Maiz și colaboratorii (1) între 17—54 ani, în cea a lui Hunt (12), între 6—63 ani.

— *Ereditatea :* multă vreme s-a crezut că absența unei ereditați hipertensive ar pleda în favoarea originii reno-vasculare a hipertensiunii arteriale. Totuși Hunt o întîlnește în 37% din hipertensiunile reno-vasculare, Maxwell în 42% din cazuri și Ben Maiz și colaboratorii în 47% din cazuri. Acești din urmă autori găsesc antecedente hipertensive la circa 70% din bolnavii cu hipertensiune arterială esențială. Aceste fapte acordă o oarecare valoare absenței unei istorii familiale în suspectarea unei hipertensiuni reno-vasculare.

— *Existența unui traumatism lombo-abdominal,* întovărășit sau nu de hematurie, crize dureroase lombare, fără iradiere descendentă, permite a se bănui o hipertensiune arterială reno-vasculară.

— *Durata :* caracterul recent al hipertensiunii, debutul brutal și natura unei agravări rapide a unei hipertensiuni arteriale benigne au o mare valoare de orientare. Însă, o durată îndelungată nu exclude prezența unei stenoze arteriale. Vechimea hipertensiunii arteriale este în medie de 4—5 ani.

— *Suflul abdominal.* Singurul semn clinic distinctiv al hipertensiunii reno-vasculare este perceperea unui suflu sistolic sau continuu în pătratul supero-extern al abdomenului sau al lombelor. Ascultația este dificilă la obez, în perioada postprandială precoce sau cu un stetoscop cu pavilion mare. El poate fi întîlnit în 16—50% din cazuri (după autori). Este mai frecvent întîlnit în stenozele fibroase decît în cele ateromatoase. Poate fi întîlnit și în hipertensiunea arterială esențială în 28—30% din cazuri.

b. *CRITERIILE PARACLINICE*

— *Criteriile biologice :* explorarea funcției renale globale (clearance-ul creatininei) constituie prima etapă și orice modificare importantă a funcției renale comportă o examinare mai aprofundată ; se pot observa următoarele :

● *discrete anomalii urinare* (proteinurie, hematurie, leucocituric).

● *hipokaliemie severă cu alcaloză.* Această eventualitate constituie un semn de orientare important, deși Maxwell arată că hipertensiunea arterială reno-vasculară nu are tendința să stimuleze un hiperaldosteronism primar. Valorile medii ale potasiului și ale bicarbonatului din plasmă au fost găsite identice atît în hipertensiunea arterială esențială cît și în cea reno-vasculară. Kaliemia este mai scăzută în hipertensiunile severe decît în cele ușoare sau moderate, indiferent de cauza determinantă. Trebuie de semnalat că nu există diferență între hipertensiunea arterială esențială și cea reno-vasculară în ceea ce privește existența unei hiperaldostenurii (1) (19).

— *Urografia intravenoasă.* Orice hipertensiune arterială este o indicație formală pentru o urografie intra-venoasă adoptată pentru cercetarea semnelor unei hipertensiuni reno-vasculare. Tehnica este destinată a pune în evidență ischemia renală unilaterală sub compresiune, cu clișee efectuate la fiecare minut în primele 5 minute, după injecția produsului de contrast, cu nefrografie precoce (după tehnica Girard, la 10, 15 sau 20 secunde de la injectarea substanței opace). Proba prin spălare „wash out" printr-o perfuzie de uree sau un diuretic cu efect rapid cum ar fi furosemida, se efectuează în minutul al 15-lea. Din cauza supraîncărcării lichidiene și posibilității de transformare a ureei în amoniac, spălatul osmotic cu uree este contraindicat după 60 ani, în caz de antecedente vasculare recente (cerebrale sau coronariene), în caz de insuficiență cardiacă, insuficiență renală sau insuficiență hepatică. Semnele urografice ce pledează pentru o hipertensiune arterială reno-vasculară sînt :

— *întîrzierea apariției nefrografiei precoce* urmată de o *nefrografie tardivă mai densă și mai prelungită ;*

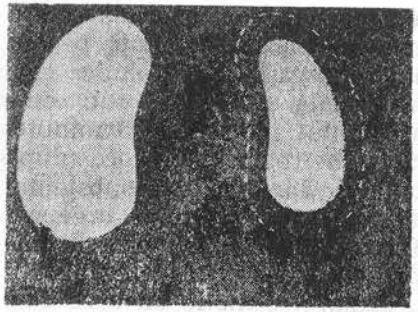
— *întîrzierea apariției produsului de contrast în calice* pe clișeele minutate (clișee luate la 2 și 3 minute). Ea este în raport cu diminuarea filtrației glomerulare și este un semn foarte important pentru diagnostic și prognostic.

● *hiperdensitatea pielogramei tardive* sau *„cea mai frumoasă imagine"* se caracterizează prin existența, de partea stenozei, a unei pielograme mai fină și mai densă. Este un semn tardiv, care, numai rareori se observă înaintea celui de al 8-lea minut și culminează spre al 20-lea minut. El traduce hiperconcentrația produsului de contrast în cavitățile pielocaliceale. Această imagine se explică prin creșterea reabsorbției fracționale de apă antrenată de stenoza arterială func-

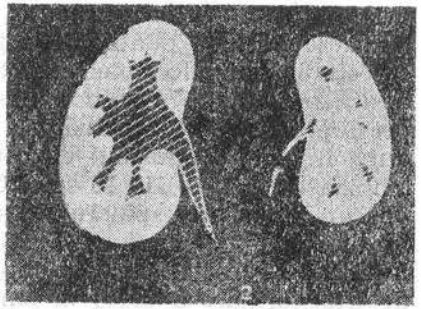
țională și de eliminarea produsului opac prin simplă filtrație fără reabsorbție. Este un semn foarte important pentru diagnostic și prognostic. Interpretarea lui este de obicei ușoară, totuși rămîne subiectivă. Pentru a corecta proba, Amplatz a propus testul clasic de „spălare cu uree" (wash out).

● *Testul spălării cu uree (wash out)* se consideră a fi pozitiv cînd pe două clișee succesive efectuate la 5 minute interval, un bazinet rămîne opacefiat în timp ce altul este spălat. Trebuie să nu se confunde această imagine cu bazinet mare, rotația rinichiului, obstacol pe căile excretorii și pielonefrita unilaterală.

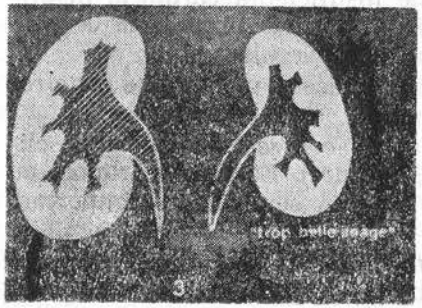
● Alt semn important este *reducerea dimensiunii, în înălțimea rinichiului cu mai mult de 1 cm.* Această reducere este cu atît mai semnificativă cînd este situată de partea stîngă (rinichiul stîng este mai mare decît dreptul, cu 0,4 cm la bărbat și cu 0,2 cm la femeie) (fig. 8).



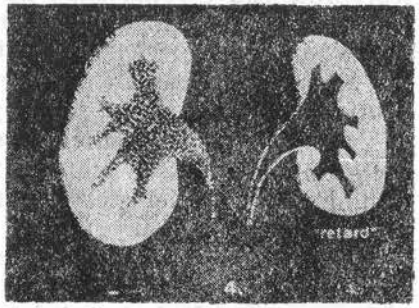
1. *Inegalitate volumetrică* : rinichiul ischemic este mai mic.



2. *Inegalitate nefrografică* : rinichiul ischemic se opacefiază mai tîrziu.



3. *Inegalitate pielică* : hiperconcentrația produsului de contrast de partea stenozei „trop belle immage".



4. *Inegalitatea spălării cu uree* : întîrzierea spălării de partea stenozei arterei renale stîngi.

Fig. 8. *Urografie intravenoasă cu proba spălării cu uree.*
Hipertensiune arterială reno-vasculară prin stenoza arterei renale stinga. (După M. Dellocchio și J. Clementy : Ciba Revue, 1975, p. 4).

— *Alte semne care traduc o stenoză a arterei renale :*

- encochele pielo-uretrale,
- cavități pielo-caliceale subțiri,
- existența unei atrofii corticale segmentare în raport cu un microinfarct,
- rinichi mut, în urma unei tromboze brutale.

— *Nefrograma izotopică*

După cum s-a arătat și în capitolul referitor la explorarea funcțională renală, nefrograma prin injectare intravenoasă de hipuran marcat cu I_{131} înscrie o curbă cu trei segmente : a) *un segment vascular* (segment inițial rapid ascendent în raport cu radioactivitatea vasculară renală sau extra-renală, b) *un segment secretor,* cu o pantă mai puțin rapidă și c) *un segment excretor,* cu o pantă descendentă și care reprezintă eliminarea urinei radioactive din sfera renală.

În caz de stenoza arterei renale, se observă o diminuare a pantei celui de al doilea segment, o întîrziere a timpului de vîrf și o diminuare a pantei celui de al treilea segment. Nefrograma radioizotopică poate detecta stenoza arterei renale în 90% din cazuri. (Fig. 9, Fig. 10).

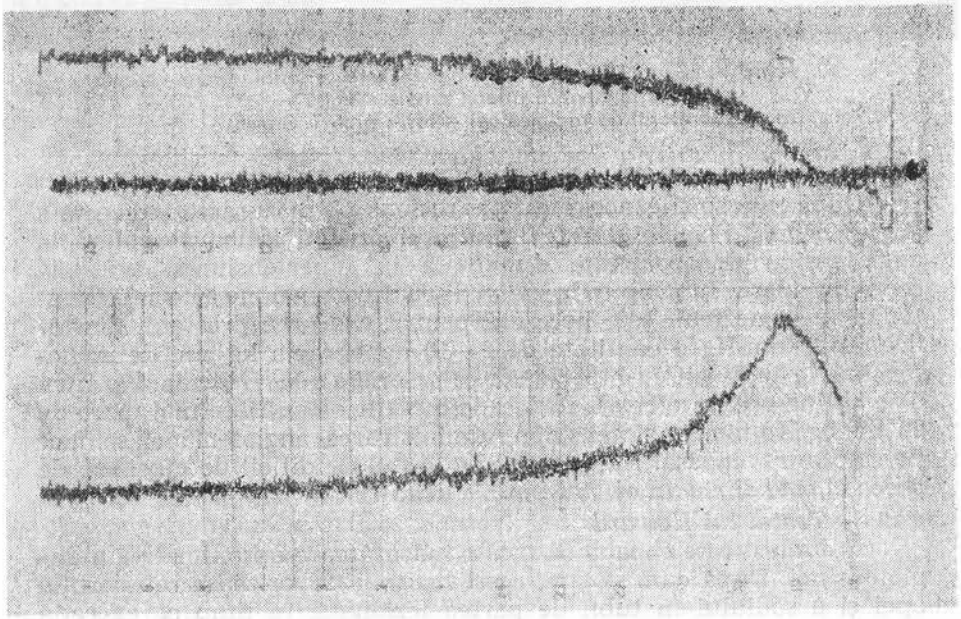


Fig. 9. *Nefrogramă radioizotopică.* Rinichi stîng mut.
(Laboratorul de radioizotopi : prof. T. Baran).

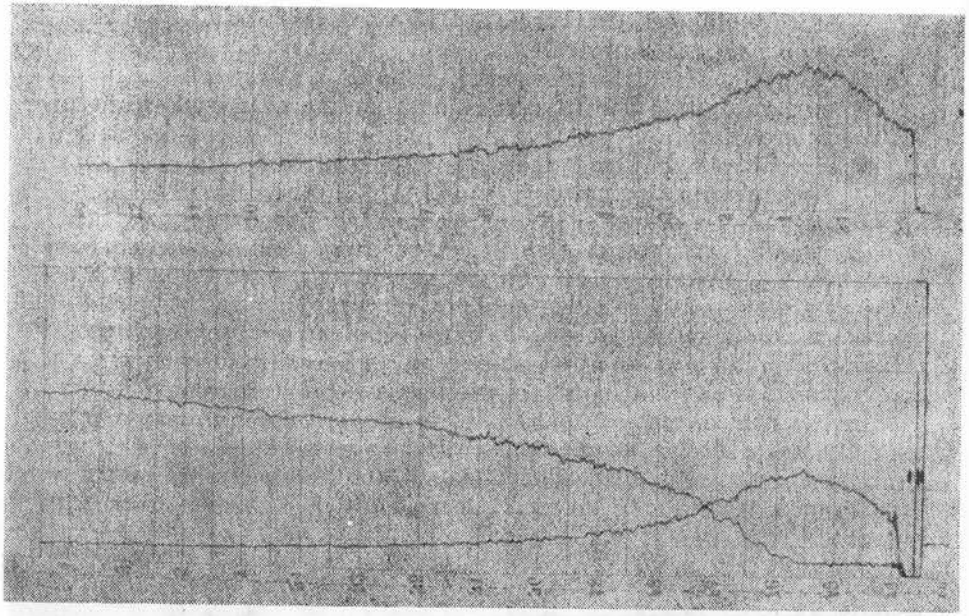


Fig. 10. *Nefrogramă radioizotopică.* Hipertensiune arterială reno-vasculară prin stenoza arterei renale stîngi.
(Laboratorul de radioizotopi – Iași : prof. T. Baran)

— *Testul cu angiotensină a lui Kaplan și Silah.*

După cum se știe, acest test are drept scop măsurarea indirectă a angiotensinei. Principiul este următorul : reactivitatea vasculară la angiotensina exogenă este diminuată în hipertensiunea arterială reno-vasculară. În timp ce la indivizii cu hipertensiune arterială esențială sau la normali este necesară pentru ridicarea presiunii diastolice cu 20 mmHg o cantitate de 6—10 nanograma kg/mn. de angiotensină, la indivizii cu hipertensiune arterială reno-vasculară pentru a se obține același efect, trebuie administrat o cantitate mai mare de 20 nanog/Kg/mn. angiotensină. Administrarea angiotensinei se face pe cale intravenoasă. Acest test este destul de dificil de efectuat, de aceea el este din ce în ce mai puțin utilizat.

— *Testul lui Howard*

Acest test este capabil să facă o măsurătoare aproximativă a angiotensinei. După cum se știe, acest hormon favorizează reabsorbția apei și a sodiului în tubii de partea lezionată, în timp ce excreția creatininei rămîne neschimbată (2). El are ca obiectiv de a pune în evidență o diminuare a debitului hidric și sodat și o creștere a concentrației de creatinină în urinele rinichiului ischemiat. Pentru efectuarea acestui test este necesară asigurarea unei diureze suficiente prin regim hidric sau chiar diuretic, colectarea separată a urinelor după cistoscopie și cateterism uretral. Se consideră că el este pozitiv, cînd unul din rinichi prezintă o reducere de 50% a volumului urinar, față de rinichiul controlateral și cînd același rinichi înregistrează o scădere de cel puțin 15% a sodiului urinar și o creștere importantă a creatininei urinare.

— *Dozarea activității reninei plasmatice în sîngele venos periferic.*

Dozarea reninei plasmatice în sîngele venos periferic are o valoare discutabilă, deoarece numeroase hipertensiuni reno-vasculare se întovărășesc de o „activitate renină" normală. Din contra, punerea în evidență a acestei activități crescute în vena renală a rinichiului stenozat prin cateterism retrograd al venei femorale, pare a fi un argument mai serios. Prelevarea în vena cavă, deasupra rinichiului, pare mai interesantă deoarece furnizează cele mai bune corelații cu evoluția tensională postoperatorie.

2. Criterii de certitudine : arteriografia renală

Arteriografia renală permite ea singură să pună în evidență, în mod sigur, existența unei anomalii vasculare. Indicațiile tind a se lărgi, atunci cînd există unul sau mai multe semne de orientare sau chiar în absența lor, dacă hipertensiunea este severă. Singura contraindicație absolută este un clearance al creatininei inferior la 50 ml/mn. O intoleranță la iod nu este o contraindicație absolută, dacă arterografia este imperativă. Ea se va face sub protecția de antihistaminice (phenergan, romergan) și corticosteroizi (hemisuccinat de hidrocortizon). Tehnica lui Seldinger, care utilizează un cateterism retrograd plecînd de la artera femurală nu dă decît rareori accidente. Singurul inconvenient ar fi un hematom subcutanat la locul punctiei.

Produsul opac (Odiston 75%, Urografin, Uromiro) se injectează fie în aortă fie în a amonte de arterele renale (arteriografie generală), fie la abușarea uneia sau a celor 2 artere renale (arteriografie selectivă).

Se pot utiliza și alte tehnici : prin punctionarea aortică directă pe cale translombară (Dos Santos) sau angiografie pe cale venoasă lărgită de tip Weens și Viallet. Această metodă se întrebuințează la indivizii foarte obosiți, cu puține riscuri, însă oferă imagini mai puțin bune decît celelalte două metode. Diagnosticul arteriografic de stenoză arterială reno-vasculară se bazează pe semne hemodinamice și alterații morfologice.

a) *ÎNTÎRZIEREA HEMODINAMICĂ* se observă de partea stenozei şi se manifestă prin :

— *o întîrziere a progresiunii produsului opac* în arborele arterial ;

— *o întîrziere de apariţie a nefrografiei precoce* (în secunda a 3-a) ;

— *o nefrogramă tardivă palidă* în secunda a 9-a ;

— *o stază în aval-ul stenozei* cînd aceasta este foarte strînsă.

În caz de stenoză bilaterală, întîrzierea hemodinamică este dificil de interpretat.

b) *MODIFICĂRILE MORFOLOGICE*

Aspectele radiologice, în general, corespund leziunilor anatomice arătate anterior.

Trombozele pot fi proximale amputînd complet artera renală sau, mai distale. Trombozele trunchiului arterei renale dau timpului nefrografic o opacefiere foarte slabă. Atrofia este în general importantă. Uneori, tromboza se produce pe ramura de diviziune a arterei renale dînd o imagine de amputare localizată, care traduce un infarct parţial. Aceste tromboze ale arterei renale se dezvoltă, cel mai adesea, pe leziuni stenozante preexistente : plăci ateromatoase sau îngroşare fibro-conjunctivală a intimei.

Stenozele sînt foarte frecvente, sînt situate adesea proximal, fiind urmate de o dilataţie post-stenotică mai mult sau mai puţin marcată. Ele determină o întîrziere în progresiunea produsului opac şi un oarecare grad de atrofie parenchimatoasă. Ele pot fi şi bilaterale.

Hiperplazia fibro-musculară dă un aspect moniliform, în colier de perle, mai mult sau mai puţin întins pe trunchi şi ramuri.

Anevrismele arteriale şi anevrismele arterio-venoase sînt rare. Anevrismele arteriale apar sub formă de opacităţi rotunde, legate de artera renală sau de ramurile sale. Anevrismele arterio-venoase sînt de origine traumatică. Ele se recunosc prin opacifierea precoce a sistemului venos din momentul timpului arteriografic.

c) *STAREA PARENCHIMULUI RENAL*

Starea parenchimului renal se precizează prin calitatea nefrogramei fiecărui rinichi, pe baza cercetării omogenităţii sale, a grosimii corticalei şi a regularităţii conturului renal şi pe baza aspectului arteriolelor intraparenchimatoase. Deşi arteriografia renală constituie elementul capital pentru diagnosticul unei anomalii arteriale renale la hipertensiv, trebuie subliniat că uneori, chirurgul la intervenţie, poate să nu găsească o anomalie constatată la arteriografie.

Tratamentul hipertensiunii reno-vasculare

Hipertensiunea arterială reno-vasculară beneficiază în mare măsură de tratamentul chirurgical. În unele cazuri, din cauza vîrstei înaintate a bolnavilor şi a deficienţei renale, nu este posibilă efectuarea unei intervenţii operatorii. În aceste circumstanţe se recurge şi la tratamentul medical.

1. *TRATAMENTUL MEDICAL* este indicat mai ales la bolnavii în vîrstă care prezintă leziuni ateromatoase. Principalele indicaţii sînt : alterarea importantă a funcţiei renale, existenţa unei ateromatoze difuze, stenozele fruste şi eşecurile tratamentului chirurgical. Tratamentul chirurgical este superior celui medical pentru că permite o vindecare sau o ameliorare definitivă. Tratamentul medical trebuie aplicat indefinit. El constă din administrarea de antihipertensive şi diuretice (vezi capitolul hipertensiunii arteriale de cauză parenchimatoasă renală).

2. *TRATAMENTUL CHIRURGICAL* are indicaţia cea mai largă în hipertensiunea arterială reno-vasculară. Înainte de a fi aplicat sînt necesare de efectuat testele de curabilitate chirurgicală. Descoperirea unei stenoze a arterei renale la un hipertensiv pune în discuţie responsabilitatea acestei leziuni în geneza creşterii presiunii arterei. Avînd în vedere că nu totdeauna coexistenţa unei leziuni a arterei renale cu o hipertensiune arterială reprezintă în mod necesar o legătură de cauzalitate, trebuiesc făcute anumite cercetări spre a se testa, anterior investigaţiei, susceptibilitatea bolnavului de a beneficia de ea. Aceasta, mai ales şi datorită observaţiei că numeroşi bolnavi cu stenoză arterială renală sînt normotensivi. Trebuie deci, de cunoscut, care sînt criteriile care pot prezice ameliorările postoperatorii ale hipertensiunii reno-vasculare sau prin ischemie renală.

a) *Explorarea funcţională separată* (testul lui Howard) se bazează pe principiul că o stenoză arterială tronculară şi unilaterală antrenează hiperreabsorbţia fracţionată de apă şi de sodiu pe partea stenozată, care se traduce prin : diminuarea debitului urinar cu 20—50% şi creşterea concentraţiei urinare de creatinină cu peste 20%, precum şi alte substanţe filtrante şi nereabsorbite, ca inulina şi PAH-ul. Trebuie de notat că criteriile de ischemie nu au valoare prognostică pentru stenozele bilaterale sau stenozele segmentare ale arterelor.

Starea funcţională a rinichiului controlateral are valoarea importantă pentru prognostic şi pentru tipul de intervenţie ce va trebui de efectuat.

Explorarea funcţională renală separată este foarte greu de efectuat şi comportă riscul unei infecţii urinare, hematurie macroscopică, oligoanurie prin cheag etc. Din această cauză se recurge la ea

atunci cînd alte teste nu sînt destul de concludente pentru afirmarea rolului jucat de stenoza arterei renale în declanşarea hipertensiunii arteriale. După Fournier (4), numai în 11% din cazuri, acest test oferă date false pozitive şi niciodată negative.

b) *Modificările activităţii endocrine a rinichiului* (sistemul renină-angiotensină). Mărirea activităţii reninei în sîngele venos deasupra rinichiului pare în prezent a fi unul dintre cele mai bune criterii de curabilitate chirurgicală. Nu este însă un test absolut, deoarece un număr de hipertensiuni reno-vasculare au putut fi ameliorate chirurgical, cu toate că prezentau o activitate renină normală. Acest fapt este explicabil şi subliniază totodată dificultăţile ce se întîmpină pentru stabilirea indicaţiilor operatorii.

c) *Biopsia renală* efectuată în cursul intervenţiei operatorii permite studierea aparatului juxtaglomerular şi starea vasculară a rinichilor, starea parenchimului renal ipsi-lateral şi controlateral, în vederea indicaţiilor operatorii şi scurtarea viitorului postoperator.

d) S-a demonstrat că beneficiază cel mai mult de pe urma intervenţiei chirurgicale, hipertensivii arteriali reno-vasculari tineri ca şi cei la care afecţiunea are un istoric nu prea îndelungat. Pentru precizarea acestor criterii sînt necesare *electrocardiograma şi examenul fundului de ochi.*

Indicaţiile tratamentului chirurgical

a) *Indicaţii :* beneficiază de tratament chirurgical existenţa unei stenoze a arterei renale şi prezenţa tuturor criteriilor de curabilitate chirurgicală.

b) *Contraindicaţii* pentru intervenţie chirurgicală prezintă vîrsta avansată (peste 60 ani), existenţa unor leziuni vasculare multiple şi importante, diminuarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei endogene inferior la 60 ml/mn). De asemenea au o indicaţie relativă stenozele ateromatoase, care recidivează după 5 ani.

c) *Explorarea peroperatorie* permite chirurgului să ia decizia finală. În acest sens, se va examina microscopic rinichiul, se va diseca artera renală pentru a determina gradul ei de stenoză şi se va aprecia presiunea arterială locală spre a se aprecia gradientul de presiune transstenotic.

Tehnica chirurgicală

Se utilizează în prezent trei tipuri de intervenţii :

a) *Revascularizaţia renală este intervenţia cea mai satisfăcătoare.* Ea constă din :

— *rezecţia zonei stenozante* urmată de anastomoză termino-terminală sau din

— *reimplantarea aortică directă a segmentului distal* după rezecţia stenozei, sau din

— *reimplantarea indirectă prin proteză de dacron* sau autogrefă venoasă, sau din

— *endarteriectomie şi angioplastie de lărgire* sau

— *anastomoză spleno-renală.*

Cei mai mulţi autori pledează pentru anastomoza spleno-renală, care este simplă şi nu face apel la material protetic.

b) Nefrectomia este rezervată numai atunci cînd revascularizaţia este imposibilă din cauza pericolului de tromboză.

c) *Chirurgia paliativă* este în prezent foarte rar practicată.

Rezultatele tratamentului chirurgical

Mortalitatea operatorie variază între 3—10%, mai ales în operaţiile pentru revasculizare.

Complicaţiile imediate sînt : renale (hematurie, insuficienţă renală tranzitorie) şi *accidente hemoragice, accidente infecţioase* şi *trombozele grefonului.*

Rezultate la distanţă.

În general, se obţin vindecări în medie de 40%, ameliorări 30% şi eşecuri în 30% din cazuri. Rezultatele depind de criteriile zise de ischemie şi de alţi factori, care nu sînt încă bine cunoscuţi.

B. Hipertensiunea arterială secundară prin leziuni parenchimatoase renale

(Hipertensiunea arterială reno-parenchimatoasă)

Cele mai multe hipertensiuni arteriale sînt de origine necunoscută (esenţiale). Separarea lor de celelalte forme de hipertensiune arterială în care cauza determinantă este cunoscută (hipertensiuni arteriale secundare) este uneori destul de dificilă şi cere coroborarea tuturor semnelor existente pentru precizarea diagnosticului.

Argumente negative sînt considerate absenţa oricăror cauze de hipertensiune :

— *coarctaţia aortei,* cercetată prin palparea pulsului de la arterele femurale, examenul clinic şi radiologic al cordului,

— *feocromocitomul,* cercetat prin testul regitinei şi dozarea catecolaminelor, şi

— *sindromul Conn* (hiperaldosteronismul primar) evocat prin hipokaliemie şi dozajul aldosteronuriei.

Argumente pozitive: existența unei boli a parenchimului sau a vascularizației renale responsabilă de creșterea tensiunii arteriale.

Hipertensiunea arterială secundară unor leziuni parenchimatoase renale poate fi întîlnită în următoarele nefropatii :

1. Hipertensiunea arterială din glomerulonefrita acută

În 60—80% din cazuri, glomerulonefrita acută se însoțește de hipertensiune arterială. Ea se instalează de obicei precoce, în primele zile de boală și poate rămîne uneori izolată din punct de vedere clinic fiind singurul semn de boală. Se însoțește de creșteri proporționale ale presiunii în artera centrală a retinei și de tulburări clinice importante : amețeli, cefalee, vîjîieli în urechi, tulburări vizuale, (scotoane, amauroză, muște zburătoare etc).

După Volhard (45), hipertensiunea arterială se datorește unei ischemii glomerulare, cu condiția ca un număr mare de glomeruli să fie ischemiați. Acest fapt a fost infirmat ulterior de Sarre (35). Nu a putut fi verificată ipoteza lui Fishberg că hipertensiunea arterială ar fi consecința distrucției progresive a parenchimului renal, precum și încercarea de a corela apariția ei cu scăderea prostaglandinelor renale sau a creșterii de renină (6) (46). În prezent, se admite că hipervolemia secundară retenției de sare și apă reprezintă cauza creșterii tensiunii arteriale din glomerulonefrita acută. Astfel, în faza oligurică, cînd bolnavii pot prezenta edeme, volumul bătaie și volumul minut al cordului sînt crescute și odată cu ele, presiunea de umplere ventriculară și presiunea din artera pulmonară. Creșterea minut-volumului arată că hipervolemia poate fi pusă pe seama insuficienței cardiace. De altfel, această volemie se deosebește de cea observată în anemiile importante, în hipertiroidism și alte stări morbide în care vasodilatația periferică previne creșterea valorilor presiuni arteriale medii, prin existența unei rezistențe periferice normale. Lipsa vaso-dilatației periferice compensatoare s-ar datora unei hiperreactivități a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, fapt ce determină apariția hipertensiunii, în condiții de hipervolemie.

În cursul evoluției glomerulonefritei, pot fi întîlnite creșteri paroxistice ale tensiunii arteriale, însoțite de o permeabilitate capilară accentuată, care determină apariția edemului cerebral și realizarea sindromului de encefalopatie angiopastică sau pseudoremie (Volhard), caracterizat prin : cefalee, apatie, confuzie, grețuri, vărsături, amauroză, crize eclamptice cu convulsii tonico-clonice, ce pot pune în pericol viața bolnavului.

Evoluția hipertensiunii arteriale este în general, benignă și reversibilă. Ea dispare după 10—20 zile de la debut, odată cu reducerea edemelor și a semnelor urinare. Tratamentul constă din restricție hidrică și sodată, medicamente hipotensive (raunervil, hiposerpil, hidrazinoftalazină, salidiuretice (furosemid) etc.).

2. Hipertensiunea arterială din glomerulonefrita cronică

Glomerulonefrita cronică reprezintă o formă evolutivă a glomerulonefritei difuze acute sau o formă cronic primitivă. Se caracterizează din punct de vedere histopatologic prin leziuni ce apar predominant la nivelul anselor capilare a glomerulilor. Glomerulii prezintă procese intense de hialinoză, fibroză și simfizare. Caracterul specific al bolii constă din difuzabilitatea procesului histopatologic la toți nefronii și la toate elementele structurale ale rinichiului (22). Tabloul clinic este dominat de hipertensiune arterială însoțită de coloratia palidă a tegumentelor și mucoaselor, mai ales în forma vasculară a glomerulonefritei cronice difuze (tipul Ellis I). Se știe că aspectul dominant al acestei forme constă din punct de vedere anatomic din existența unor procese proliferative intercapilare importante și din leziuni arteriosclerotice pronunțate (22). Aceste lezionări facilitează tulburări de irigație renală, realizînd condițiile anatomice ale rinichiului ischemic de tip Goldblatt, care poate fi incriminat în hipersecreția de renină și producerea hipertensiunii arteriale.

Hipersecreția de renină se constată prea rar pentru a fi incriminată drept factor patogenic principal. Nu poate fi exclusă și nici acceptată complet scăderea producției unor substanțe hipotensoare de origine renală. Se știe că hipertensiunea arterială poate uneori persista și după recîștigarea funcției renale, în urma unei grefe renale reușite.

Hipertensiunea arterială este foatre rar întîlnită în forma nefrotică a glomerulonefritei cronice (tipul Ellis II). Atunci cînd apare, ea evoluează rapid către insuficiență renală și uremie, din cauza caracterului malign al bolii renale care o generează. *Diagnosticul pozitiv* se bazează pe existența unor antecedente renale (glomerulonefrita difuză acută), pe modificările minime ale sedimentului urinar, alterarea funcțiilor renale și în special a filtrației glomerulare și a fluxului plasmatic renal, cu valori normale ale fracției de filtrare, modificări minime ale fundului de ochi. *Diagnosticul diferențial* se face cu *pielonefrita cronică* afecțiune ce implică existența în antecedente a unei infecții cisto-pielice, pe prezența leucocituriei, bacteriuriei, a celulelor Sternheimer-Malbin etc. și pe o serie de modificări funcționale caracteristice (filtrație glomerulară normală întovărășită

de o tulburare importantă a puterii de concentrare, hipostenurie). Diagnosticul diferențial mai trebuie de făcut cu *nefroangioscleroza* secundară hipertensiunii arteriale esențiale. În sprijinul acestui diagnostic, pledează existența antecedentelor eredo-colaterale hipertensive, caracterul pletoric al hipertensiunii arteriale (Volhard) și precesiunea în timp, a creșterilor tensionale arteriale față de suferința renală. Din punct de vedere funcțional, se remarcă o creștere a fracției de filtrare datorită scăderii mai importante a irigației renale față (filtrația glomerulară (13), (43).

Prognosticul hipertensiunii arteriale din glomerulonefrita difuză cronică depinde de evoluția lentă și cronică a afecțiunii renale care o generează ; stabilizarea procesului renal și controlul hipertensiunii arteriale sînt posibile în 20% din cazuri. În celelalte cazuri, evoluția este progresivă și lentă spre insuficiență renală. Apariția concomitentă a unei complicații cardio-vasculare și cerebrale duce la agravarea sau malignizarea fenomenului hipertensiv. *Tratamentul* constă din administrarea de regim hiposodat și hipoproteic, din hipotensoare (hipazin, nepresol), saluretice (furosemid) și profilaxia infecțiilor intercurente. În cele mai multe cazuri, acest tratament poate controla hipertensiunea secundară unei glomerulonefrite cronice.

3. Hipertensiunea arterială secundară glomerulonefrozei gravidice

(toxicoza gravidică hipertensivă, nefropatia gravidică).

Glomerulonefroza gravidică este o nefropatie care apare în cursul graviditații, caracterizîndu-se prin triada simptomatică : hipertensiune arterială, edeme și proteinurie. Ea trebuie diferențiată de alte nefropatii, care pot apare în cursul sarcinii, însă care nu sînt legate etiologic de ea (hipertensiunea arterială, pielonefrita, glomerulonefrita).

Afecțiunea apare la primipare, în ultimul trimestru al sarcinii. Substratul morfologic al acestei afecțiuni trisimptomatice, în care pe primul plan se află hipertensiunea arterială, se caracterizează printr-o tumefacție a capilalelor glomerulare cu reducerea lumenului pînă la obstrucția lui totală și printr-o îngropare a membranei bazale. Leziunile morfologice sînt reversibile integral după naștere. Ca patogenie și prognostic, hipertensiunea arterială din glomerulonefroza gravidică este asemănătoare cu hipertensiunea arterială din glomerulonefrita acută.

Mecanismul producerii toxicozei gravidice hipertensive rămîne, cel puțin parțial, insuficient cunoscut. Se crede că afecțiunea ar fi

determinată de participarea izolată sau combinată a hipoxiei, ischemiei și spasmelor vasculare (1) (21). La apariția lor ar contribui substanțial ischemia uteroplacentară tranzitorie. Ea duce la eliberarea unei substanțe vaso-presive (histerotonina), care determină la rîndul ei ischemia renală prin vaso-construcție, cu eliberare secundară de substanțe vasopresoare de către rinichiul ischemic (21). În stadiile inițiale ale nefropatiei gravidice, la apariția hipertensiunii arteriale contribuie și retenția de sodiu, precum și o vasoconstricție generalizată. Nefropatia gravidică poate evolua în trei stadii :

a) *nefropatia gravidică simplă* se manifestă prin hipertensiune arterială moderată, proteinurie și edeme ;

b) *preeclampsia* se caracterizează prin apariția bruscă a hipertensiunii arteriale, a cefaleei intense, a edemului papilar, a oliguriei și proteinuriei, și

c) *criza eclamptică* este un sindrom caracterizat prin delir, agitație și mișcări tonico-clonice.

Nu este obligatorie parcurgerea integrală și cronologică a tuturor stadiilor de mai sus. Stadiile evolutive au importanță prognostică. Astfel, crizele eclamptice se datoresc edemului cerebral. Ele se întîlnesc în 20% din cazurile de nefropatie gravidică. Au influență nocivă atît asupra fătului (naștere prematură sau moarte intra-uterină) cît și asupra gravidei (edem pulmonar acut, comă și moarte).

Diagnosticul diferențial al hipertensiunii arteriale din nefropatia gravidică cu hipertensiune arterială esențială se bazează pe :

— apariția hipertensiunii arteriale la o gravidă în ultimele luni de sarcină și reversibilitatea ei în post-partum pledează în favoarea hipertensiunii din nefropatia gravidică ;

— existența hipertensiunii arteriale în primele luni de sarcină și persistența ei în post-partum, pledează pentru o hipertensiune arterială esențială ;

— în hipertensiunea secundară nefropatiei gravidice, fracția de filtrare este scăzută datorită diminuării filtrației glomerulare și persistenței normale a fluxului plasmatic renal ;

— în hipertensiunea arterială esențială, fracția de filtrare este crescută datorită scăderii fluxului plasmatic renal efectiv și menținerii normale sau chiar a creșterii filtrației glomerulare.

Diagnosticul diferențial al hipertensiunii din toxemia gravidică trebuie făcut cu alte nefropatii însoțite de hipertensiune arterială cum ar fi pielonefrita cronică, glomerulonefrita difuză cronică și nefroangioscleroza.

Tratament

TRATAMENTUL PROFILACTIC al nefropatiei gravidice şi a hipertensiunii arteriale legată de ea este de o importanţă capitală şi constă, în mod obligatoriu, din dispensarizarea gravidelor prin control periodic, determinarea tensiunii arteriale şi examinarea urinii. Gravidele cu trecut renal vor fi controlate mai frecvent, iar în cazul creşterii tensiunii arteriale, se vor aplica repaos la pat, regim hiposodat şi hipoproteic. *Tratamentul medicamentos* constă din administrarea de diuretice cu punct de impact lărgit (furosemid, lasix, lasilix), hipotensive şi vasodilatatoare. Pentru controlul crizelor convulsive, se vor injecta barbiturice, ser glucozat hipertonic 33% (50—100 ml) şi sulfat de magneziu 20% (1—3 fiole injectate intramuscular sau intravenos). Uneori, se recurge la perfuzia de ser glucozat 5% în cantitate de 500 ml în care se introduce 50 mg romergan (phenergan) 50 mg clorpromazină (plegomazine, largactil) şi 25 mg nepresol. Cînd tratamentul medical rămîne ineficace se recurge la întreruperea sarcinei prin manevre chirurgicale-obsetricale.

4. Hipertensiunea arterială din glomeruloscleroza diabetică

Glomeruloscleroza diabetică este cauza cea mai frecventă de hipertensiune arterială la diabetici. În afară de această afecţiune, hipertensiunea arterială la diabetici mai poate fi determinată şi de alte cauze : pielonefrita cronică, arterioscleroza şi hipertensiunea arterială esenţială. În general, substratul morfologic al glomerulosclerozei diabetice interesează îndeosebi, glomerulul şi vasele mici renale (arteriolohialinoza şi scleroza arteriolelor aferente şi eferente glomerulare). Alături de depozitele hialine rotunde sau globuloase, aşezate între ansele buchetului capilar al glomerulului, care cu timpul duc la hialinizarea completă a glomerulului, se observă o îngroşare a mebranei bazale prin depunerea de mucopolizaharide datorită unui viciu metabolic glicoprotidic incomplet precizat. După Bell, hialinoza arteriolei aferente întîlnită la 50% din diabeticii tinerii şi la 75% din cei vîrstnici, ar determina apariţia hipertensiunii arteriale la diabetici (9) (18) (28).

Pe baza acestor date, apariţia hipertensiunii arteriale la diabetici s-ar explica prin :

— obstrucţia capilarelor glomerulare cu mase hialine ce determină, prin mecanism ischemic renal, apariţia hipertensiunii arteriale renale. Cercetări experimentale arată însă că diabeticii cu glomeruloscleroză au o sensibilitate mai mare la perfuzii cu angiotensină. Hipotensiunea ortostatică constantă la aceşti indivizi demonstrează indirect o scădere a reninei plasmatice. Acest fapt permite încadrarea

hipertensiunii arteriale din glomeruloscleroza diabetică, din punct de vedere patogenic, în grupul hipertensiunii arteriale cu renină plasmatică diminuată sau absentă (9) (28). Hiporeninemia s-ar datora distrucţiei aparatului juxtaglomerular de către procesul de hialinoză prezent în nefropatia diabetică.

— depunerea de mucopolizaharide şi îngroşarea membranei bazale determină odată cu instalarea sindromului nefrotic (proteinurie, cilindrurie, edem etc.) şi instalarea sindromului hipertensiv.

Diagnosticul pozitiv al hipertensiunii din glomeruloscleroza diabetică se pune pe baza creşterilor tensionale la un vechi diabetic, rău echilibrat, la care apare un sindrom nefrotic şi o retinopatie diabetică. *Diagnosticul diferenţial* se face cu hipertensiunea arterială pielonefritică din cursul unui diabet (prezenţa semnelor clinice şi biologice de infecţie urinară şi evoluţia mai severă a hipertensiunii arteriale), cu hipertensiunea arteriosclerotică (are incidenţă crescută în diabetul zaharat putînd determina chiar o hipertensiune arterială renovasculară).

Evoluţia şi prognosticul hipertensiunii arteriale din nefropatia diabetică sînt foarte rezervate atît din cauza mersului progresiv al bolii spre insuficienţă renală cronică, cît şi a complicaţiilor sale frecvente şi grave. *Tratament :* În primul rînd se recurge la tratamentul de fond al bolii cu insulină şi regim adecvat. Ulterior se va administra o medicaţie hipotensivă ce cuprinde substanţe ce nu scad filtraţia glomerulară (hidrazinoftalazina hipazin). În afară de această medicaţie se recomandă un regim alimentar antidiabetic şi hiposodat.

5. Hipertensiunea arterială secundară pielonefritei cronice

Pielonefritele cronice pot prezenta în cursul evoluţiei lor o hipertensiune arterială, care apare înaintea oricărei simptomatologii de insuficienţă renală cronică. Studii statistice arată că circa 22% din totalul pielonefritelor cronice neatrofice şi în 50—70% din pielonefritele cronice atrofice sînt însoţite de hipertensiune arterială (20). Zosin şi colaboratorii (49) întîlnesc în 34 % din cazuri, Niculescu (30) în 36,9%, iar Brod (5) în 59,7%.

După cum se ştie, pielonefrita reprezintă efectul imediat al unei infecţii pielogene, bazineto-ureterale, ce se instalează insidios şi care difuzează ascendent, ducînd progresiv la o lezionare renală interstiţială bilaterală sau unilaterală. După ani de evoluţie, cronicizarea procesului inflamator interstiţial determină o scleroză renală cu leziuni endarteritice cronice ale vaselor mici, hialinizare şi apoi fibroză periglomerulară şi atrofie renală (22).

Hipertensiunea arterială secundară pielonefritei cronice poate apare în toate stadiile evolutive ale acestei nefropatii (5) (47). În producerea hipertensiunii arteriale de origine pielonefritică sînt incriminate o serie de mecanisme dintre care cele mai importante sînt :

— *leziunile endarteritice proliferative de origine infecțioasă,* care duc la tulburări circulatorii și ischemie renală. În zonele de inflamație interstițială, vasele mici și mijlocii participă, prin procese de congestie și tromboză (cu stenozarea lumenului vascular) la crearea condițiilor rinichiului ischemic de tip Goldblatt.

— datorită difuzinii infiltratului inflamator interstițial perivascular și reacției fibrocitare *se produce o distorsiune și o compresiune intrarenală,* care agravează profund ischemia renală produsă de către leziunile endarteritice amintite.

— *progresiunea procesului morbid și distrugerea parenchimului renal* duc la o adevărată *„hipertensiune renoprivă".*

— o ipoteză îndrăzneață privitoare la patogeneza hipertensiunii arteriale la bolnavii cu pielonefrită este cea a lui Grieble și Jackson (citat 24), care cred că ea se datorește *suprimării secreției de renomedulină, prin sclerozarea medularei rinichiului.*

— în ultima vreme, se admite de asemenea *participarea unui mecanism imunobiologic în apariția, cronicizarea și malignizarea* hipertensiunii arteriale la bolnavii cu pielonefrită. Studiile lui Zosin (50) atestează experimental această ipoteză, găsind la 2 din 7 cazuri de pielonefrită cronică, examinate prin metoda imunofluorescenței, unor depozite de IgG și complement.

SIMPTOMATOLOGIE. Hipertensiunea arterială de cauză pielonefritică îmbracă de obicei aspectul unei hipertensiuni labile sau intermitente și mai rar, acela al hipertensiunii arteriale permanente. În funcție de gradul de lezionare renală și de modul de reacție al organismului, apare și evoluează hipertensiunea arterială la bolnavii cu pielonefrită. De multe ori, prezența concomitentă a unei hipertensiuni arteriale la un pielonefritic, poate fi numai o coincidență.

DIAGNOSTIC. Nu există un test specific pentru precizarea etiologiei pielonefritice uni sau bilaterale a unei hipertensiuni arteriale. Din această cauză, înainte de a stabili relațiile cauzele între aceste două situații morbide este necesară precizarea existenței sigure a unei nefropatii interstițiale. În favoarea diagnosticului pledează ansamblul semnelor prezente. Absența unora dintre ele nu permite eliminarea diagnosticului de pielonefrită :

— *antecedentele unei infecții urinare* (cistite, pielonefrite), tulburări micționale, pusee febrile inexplicabile ;

— *existența unei leucociturii — minut mai mare de 10 000,* cu uroculturi pozitive. Uneori se observă și o acidoză hipercloremică.

— *urografia intravenoasă,* care arată o *deformare sau o dezorganizare caliceală,* adesea o atrofie renală uni sau bilaterală ;

— *sidromul tubului distal* (Sarre), care demonstrează existența unei alterări precoce și accentuate a capacității de concentrare a rinichiului, în timp ce filtrarea glomerulului rămîne multă vreme bună. Explicația acestui fenomen specific pielonefritei cronice este dată de existența unui proces morbid inflamator asociat stazei, care are loc în vecinătatea tubului renal și a canalelor urinifere și care este răspunzător de hipostenurie și de scăderea clearance-ului cu roșu de fenol ;

— *în stadiul tardiv al bolii* apar și *fenomene de insuficiență renală.*

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL al hipertensiunii arteriale din pielonefrita cronică se face cu :

— *o hipertensiune arterială esențială.* El se bazează pe absența în antecedentele bolnavului a unei nefropatii, pe evoluție și pe examenul fundului de ochi (normal sau puțin modificat în pielonefrită și foarte mult afectat în hipertensiunea arterială inițială).

— *cu nefroangioscleroza benignă sau malignă* (existența în antecedente a unei proteinurii sau glomerulonefrite acute, care a precedat hipertensiunea arterială infirmă nefroangioscleroza). În nefroangioscleroză predomină suferința vasculară, în timp ce în glomerulonefrita cronică, pe lîngă hipertensiune, se asociază și sindromul hidropigen și uremic.

— *cu hipertensiunea arterială din nefropatia lupică sau periarterita nodoasă.* Prezența fenomenului LED în nefropatia lupică și biopsia cutaneo-musculară în periarterită fac diferențierea între aceste colagenopatii însoțite de hipertensiune arterială și hipertensiune arterială esențială.

— se mai poate face diagnosticul diferențial cu *hipertensiunea secundară din cursul unei arteriolite renale primitive* (sindromul Hamburger). După cum se știe, acest sindrom se întîlnește mai frecvent la tînăr, se manifestă clinic prin proteinurie, iar histopatologic prin leziuni arteriolare renale. Are evoluție favorabilă.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC. Existența concomitentă a hipertensiunii arteriale și a pielonefritei constituie un factor important de agravare, indiferent dacă pielonefrita cronică se întovărășește de o creștere tensională sau că hipertensiunea arterială se complică cu o infecție urinară pielonefritică. Shapiro afirmă că o hipertensiune arterială care evoluează benign se poate transforma într-una malignă în urma apariției unei pielonefrite (38). Prognosticul adevărat depinde de pielonefrită, ghidîndu-se și după modificările fundului de ochi. Rareori, tratamentul infecției urinare poate duce la vindecarea

bolii ; corect condus, el poate ameliora boala prelungind cît mai mult viața.

TRATAMENT. Tratamentul corect se adresează mai întîi bolii de bază, care generează hipertensiunea. El trebuie să urmărească următoarele obiective : tratament antiinfecțios prin doze mari și prelungite de medicamente antibacteriene, tratamentul tuturor factorilor care facilitează și determină persistența infecției urinare și tratarea corectă a bacteriuriei și a pielonefritei acute la gravide. Tratamentul specific al hipertensiunii arteriale constă în aplicarea mijloacelor terapeutice generale și speciale creșterilor tensionale în diferite nefropatii.

6. Hipertensiunea arterială secundară colagenezelor

a) *În nefropatia lupică,* frecvența hipertensiunii arteriale se întîlnește în 40—50% din cazuri (27) (29). Mecanismele de producere se crede că ar fi similare cu cele întîlnite în glomerulonefrita difuză acută și cronică. După cum se știe, substratul morfopatologic al nefropatiei lupice constă din necroza fibrinoidă parcelară glomerulară, cu prezența corpilor hematoxilinici, a trombilor intraluminali și aspectul ansei de sîrmă a vaselor, în perioada acută a bolii. Cînd ea se cronicizează, apar proliferări epiteliale (apariția semilunelor) și interstițiale și leziuni concomitente tubulare. Vasele sînt mai puțin interesate în procesul morbid și atunci cînd se întîlnesc, leziunile sînt asemănătoare cu cele din sclerodermie și periarterita nodoasă. Toate modificările acestea sînt determinate de caracterul imunologic al bolii, care facilitează depunerea de complexe imune pe versantul extern al membranei bazale glomerulare, substratul imunochimic al leziunilor histopatologice.

— *Diagnosticul hipertensiunii arteriale secundare* unei nefropatii lupice constă din căutarea tuturor semnelor specifice ale acestei boli : predominența sexului feminin, a vîrstei tinere, simptomatologia clinică a unei glomerulonefrite, prezența celulelor lupice în sîngele periferic sau în măduva osoasă, anticorpii antinucleari, leucopenie și trombocitopenie, scăderea fracțiunii a 4-a (beta 1 E), a complementului și, în sfîrșit, examenul histopatologic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL trebuie de făcut cu hipertensiunea arterială din glomerulonefrita difuză acută și cronică. din periarterita nodoasă, din sclerodermie și din dermato-miozită.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC. Prezența unei hipertensiuni în cursul nefropatiei lupice determină o evoluție mai rapidă a bolii. În general, supraviețuirea oscilează între 2—7 ani. Corticoterapia

duce la ameliorarea și prelungirea evoluției, însă mărește incidența hipertensiunii arteriale.

b) *Hipertensiunea arterială din periarterita nodoasă.*

Hipertensiunea arterială este întîlnită la circa 50% din bolnavii cu periarterită nodoasă. Ea este direct legată de existența leziunilor specifice la nivelul vaselor intra-renale, ceea ce-i imprimă caracterul patogenetic de hipertensiune ischemică. Leziunea histopatologică vasculară constă dintr-o necroză fibrinoidă a musculare, infiltrație adventițială, proliferare endotelială și uneori, tromboza vaselor mici (4) (48) (51). Leziunile renale prezintă două aspecte anatomo-patologice : *tipul glomerular,* reprezentat de o glomerulonefrită necrozantă și poliferativă și *tipul vascular,* în care procesul patologic se traduce prin tromboză cu infarcte corticale și dilatații anevrismale, prezente la nivelul vaselor arciforme și interlobulare.

Patogenie. Hipertensiunea arterială se crede că se datorește unei suferințe vasculare generalizate, în care participarea renală este foarte importantă. În urma acestor lezionări renale, apare o ischemie a diferitelor sectoare din rinichi, care conduc la apariția hipertensiunii arteriale sistematice prin secreția de substanțe vasopresoare. Unii autori (44) cred că aceasta poate fi determinată de apariția unor hematoame peri-renale, în urma rupturii microanevrismelor renale. De obicei, forma vasculară se manifestă clinic prin hematurie microscopică și hipertensiune arterială glomerulară și se aseamănă din punct de vedere clinic cu o glomerulonefrită difuză, evoluînd cu febră, manifestări articulare și neurologice. În perioadele de acutizare, afecțiunea se însoțește de febră.

— *DIAGNOSTICUL POZITIV* se pune pe baza semnelor care sînt specifice bolii de bază (febră, hipertensiune arterială severă, preponderența bărbaților, eosinofilie, viteza de sedimentare a hematiilor crescută, hipergama-hiperalfaglobulinemie și sediment urinar telescopat) și pe aspectul histopatologic al fragmentului recoltat prin biopsia musculară sau prin biopsia renală.

— *DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL* al hipertensiunii arteriale se face cu hipertensiunea arterială de orice etiologie (necroza fibrinoidă nu se însoțește de reacția perivasculară decît în periarterita nodoasă), cu hipertensiunea reno-vasculară prin displazie fibromusculară de arteră renală și cu panangeita medicamentoasă (granulomatoză alergică, arterita granulomatoasă etc.), care evoluează cu febră, eosinofilie și mai rar, cu hipertensiunea arterială (28).

— *Evoluție.* În forma glomerulară a bolii, evoluția este mai puțin gravă decît în forma vasculară, care se însoțește, chiar de la început, de hipertensiune arterială și are caracter malign. Durata evoluției este variabilă (4—9 ani (4). Corticoterapia poate aduce ame-

liorări importante și poate prelungi viața bolnavilor, dacă este administrată precoce (32). Corticoterapia utilizată tardiv poate accentua creșterile tensionale sau chiar le poate produce și la acei bolnavi care au evoluat anterior fără hipertensiune arterială (39).

7. Hipertensiunea arterială din insuficiența renală cronică

Hipertensiunea arterială este întîlnită la majoritatea bolnavilor cu nefropatii parenchimatoase sau vasculare ajunse în stadiul de insuficiență renală cronică. Multe boli, care în perioada lor de stare evoluează fără hipertensiune arterială, cum ar fi amiloidoza renală, sindromul nefrotic, nefrita fără sare etc., în momentul cînd se decompensează renal, pot face creșteri tensionale importante. Pe baza a numeroase studii clinice și experimentale (3) (2) (25) (40), în funcție de modul în care hipertensiunea arterială este influențată de normalizarea echilibrului hidro-salin și de restabilirea valorilor normale ale greutății corporale, se poate împărți în două categorii :

a) *Hipertensiunea arterială* care este facilitată și întreținută de creșterea volemiei, a sodiului total și a debitului cardiac crescut, se întîlnește la 70—80% din bolnavi. Odată cu dispariția retenției hidrosaline și restabilirea greutății corporale normale, prin diuretice sau hemodializă, hipertensiunea arterială se normalizează. Cît timp se evită retenția de apă și sare, bolnavii se mențin normotensivi. Renina plasmatică este normală. Faptul că ea reapare după aport crescut de apă și sare demonstrează dependența acestei hipertensiuni de acești factori.

b) *O altă categorie de hipertensiune arterială,* care se întîlnește numai la 15—20% din bolnavi, este determinată de creșterea rezistenței renale și periferice produsă de un factor presor renal, care nu este altceva decît renina. Bolnavii din această categorie continuă a fi hipertensivi chiar și după dispariția retenției hidro-saline și normalizarea ponderei corporale. La acești bolnavi, himodializa este ineficace și singurul tratament constă din binefrectomie, hipertensiunea arterială în cazurile de mai sus, apare așadar dependentă, în cel mai mare grad, de creșterea reninei în plasmă și parenchimul renal.

Simptomatologia clinică se traduce printr-o alură severă cu valori sistolo-diastolice mari și semne de insuficiență ventriculară stîngă. În afară de tahicardie, care este constantă, se mai percepe o bătaie a vîrfului, ritm de galop, clangor la aortă și crize de astm cardiac. În afară de semne de suprasolicitare ventriculară stîngă, electrocardiograma mai poate prezenta diferite modificări legate de prezența unei hiperkaliemii, hipokaliemii sau hipocalcemii. Edemul

cerebral și modificările vasculare de la nivelul fundului de ochi sînt traduse prin : exoftalmie (14), ambliopie, amauroză etc. Din cauza prezenței hiperreninemiei și a hiperangiotensinemiei se întîlnesc o serie de modificări biologice cum ar fi : o adezivitate plachetară, crescută, coagulare intravasculară diseminată, microangiopatia hemolitică și hiper-coagulabilitatea (23) (26).

TRATAMENT. Hipertensiunea arterială din cursul fazei terminale a insuficienței renale cronice este, în general, refractară oricărui tratament medical (17) (33) (36). Totuși, cunoașterea mai bună a mecanismelor intime care determină apariția ei și noile mijloace terapeutice mai eficiente, au făcut ca vechea concepție de mai sus să fie relativă. S-a renunțat astfel, la atitudinea din trecut, în care se considera că hipertensiunea arterială din insuficiența renală cronică nu trebuie tratată, deoarece ea ar reprezenta un mecanism compensator (16) (17) (33).

În prezent, majoritatea autorilor sînt de acord că ea trebuie tratată precoce și energic, mai ales în cazurile unde ea îmbracă aspectul sever și malign. După cum se știe, în tratamentul hipertensiunii se utilizează criteriul propus de Laragh și colaboratorii (cit. 31), care are la bază criteriile activității reninei în plasmă. Potrivit concepției de mai sus, bolnavii hipertensivi pot fi împărțiți în două grupe : „low renin hypertension" și „high renin hypertension". Bolnavii din prima categorie fac mai rar accidente vasculare față de cei din categoria a doua, care sînt supuși pericolului accidentelor vasculare și a altor complicații severe. Dat fiind că secreția de renină poate fi diminuată prin suprimarea aportului de sare, o hipertensiune arterială cu hiperreninemie poate fi convertită într-una în care reninemia este normală.

S-a dovedit că la hipertensivii normali, hiponatremia determină o hipersecreție de renină și, în același timp, scade filtrația glomerulară și crește ureea și creatinina în sînge. În acest mod se explică faptul că cele mai active medicamente antihipertensive, la acești bolnavi, sînt acele care au o acțiune natriuretică redusă sau nulă (diazoxidul sau minoxidilul). Pentru acest motiv, în aceste cazuri, este preferată furosemidei, hidroclortiazida (31). Acest fenomen a fost revelat de Kincaid (23) în nefropatia analgestică, unde, după administrarea sării se obține, pe lîngă scăderea hipertensiunii arteriale și o normalizare a ureei sanguine.

REGIMUL ALIMENTAR. Dat fiind că hipertensiunea arterială asociată unei insuficiențe renale cronice sau hipertensiunea secundară unei nefropatii primitive este foarte sensibilă la aportul de sare, regimul alimentar trebuie să fie hiposodat (nu desodat). Reducerea aportului alimentar de sare se poate realiza prin administrarea

regimului lui Kempner, care conține mai puțin de 250 mg Na, alcătuit pe bază de orez, fructe, dulciuri sau prin alte regimuri mai puțin hiposodate (500—1 000 mg Na), care sînt mai ușor acceptate de bolnavi datorită varietății lor. Vor fi administrate alimente cu un conținut redus de sare (în ordine crescîndă) cum ar fi : dulciurile, grăsimile, orezul, pastele făinoase fără ouă, legumele proaspete, peștele de apă dulce și carnea proaspătă. Vor fi evitate alimentele cu conținut bogat în sare : ouăle, pîinea, legumele conservate, brînzeturile, conservele de carne etc. În locul laptelui integral, care conține 50 mg Na la 100 ml, se va întrebuința laptele praf desodat. Apele minerale conținînd mari cantități de sare vor fi evitate. La fel se va proceda și cu înlocuitoarele de sare, care conțin cantități apreciabile de Na și K.

Dificil de tratat sînt bolnavii cu hipertensiune arterială în faza finală a insuficienței renale cronice, a căror nefropatie primară se însoțește de pierderi excesive de sare, cum ar fi unele nefrite interstițiale și polichistozele. La acești bolnavi, este necesară determinarea repetată a eliminărilor de sodiu din 24 ore pentru a nu se face o restricție prea severă de sodiu, care ar avea efecte nocive asupra funcției renale. Trebuie de subliniat că salureticele nu pot înlocui total sau parțial regimul hiposodat, deoarece acțiunea diureticelor este trecătoare atunci cînd se folosesc în mod intermitent doze moderate ; în cazul dozelor mari și continui există pericolul permanent a unor pierderi mari de potasiu. Rația zilnică de proteine depinde de gradul de insuficiență renală apreciată clinic, funcțional și biologic, așa cum a fost deja expusă la capitolul respectiv.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS. Înainte de începerea tratamentului hipertensiunii arteriale secundare a insuficienței renale, este necesară evaluarea parametrilor funcționali renali, a valorilor tensionale și a modificărilor organice induse de prezența creșterii tensiunii arteriale (examenul fundului de ochi, dimensiunile inimii, modificările electrocardiografice și probele funcționale renale). Este necesară examinarea atentă a oricărei cauze corectabilă chirurgical, cum ar fi rinichiul mic pielonefritic, stenoza arterei renale etc., pentru a se conchide dacă beneficiază sau nu de tratamentul medical. Trebuie de subliniat, de asemenea, că regimul hiposodat nu trebuie continuat fără verificarea existenței unei hiponatremii și că salureticele nu sînt eficiente din punct de vedere hipotensiv, atunci cînd funcția rinichiului este scăzută sub 50%. Alegerea și posologia medicamentelor trebuie mereu adaptată la valorile tensionale și stadiul evolutiv al insuficienței renale.

În hipertensiunea arterială din insuficiență renală, dozele eficiente din perioada de atac sînt mai tardiv realizate, decît la bolnavii

fără insuficiență renală. Ca toți bolnavii hipertensivi, și la cei cu hipertensiune arterială din insuficiența renală cronică, pot fi deosebite 4 grupe (10) ;

— Grupa I cuprinde bolnavii cu hipertensiune arterială moderată constantă și fără complicații viscerale. Ei răspund favorabil la regimul hiposodat și la o medicație intermitentă sedativă (diazepam, extraveral). În caz de rezistență la tratament, hipertensiunea arterială se va corecta prin medicație hipotensoare moderată de genul reserpinei (hiposerpil) sau, cînd funcția renală este satisfăcătoare (clearance-ul creatininei endogene mai mare de 40—50 ml/mn), hidroclortiazină.

— Grupa a II-a de bolnavi se caracterizează printr-o hipertensiune arterială moderată cu valori diastolice ce nu depășesc 100—110 mmHg, cu semne de hipertrofie ventriculară stîngă, modificări ale fundului de ochi și grade variate de insuficiență renală cronică. Acești bolnavi beneficiază de administrarea zilnică a unei doze de 0,10 mg reserpină (hiposerpil), serpasil, rausedil, rausedan, reserpinum) și 25—50 mg hidroclortiazidă (nefrix, esidrex-Ciba, dichloride-Merck etc.).

Acestor bolnavi li se administrează intermitent săruri de potasiu în doze ce depind de gradul hipokaliemiei. Reserpina sau hidrochlortiazida se pot combina și cu α metildopa (250—500 mg/zi) sau cu aldactonă (25—30 mg/zi). Această combinație este necesară atunci cînd există hipokaliemie și tulburări produse de reserpină (scăderea memoriei, tulburări psihice etc.). Asocierea reserpinei cu hidralazină (hipazin, adelphan-Ciba) este uneori preferată pentru faptul că nu diminuă circulația renală a bolnavilor cu insuficiență renală.

— Grupa a III-a cuprinde bolnavi cu hipertensiune arterială gravă cu o minimă mai mare de 120 mmHg, hipertrofie ventriculară stîngă, modificări de gr. II—III a fundului de ochi și insuficiență renală. Acești indivizi sînt supuși la complicații grave. Tratamentul constă, în primul rînd, din administrare de combinații de reserpină sau saluretice, reserpină și hidralazină, saluretice și α-metil-dopa sau aldactonă.

Cînd valorile tensionale sînt rezistente la această terapeutică se poate recurge la guanetidină (Ismeline-Ciba) începîndu-se cu doze mici (10 mg=1 comprimat) și crescîndu-se apoi cu aceeași doză, astfel ca după 1—2 săptămîni să se ajungă la cantități de 30—60 mg., numai excepțional la 100—150 mg. Efectul său hipotensiv se datorește unei inactivări specifice și prelungite a sistemului nervos simpatic periferic, fără blocarea transmiterii ganglionare și nici a acțiunii NORA (22). Efectul hipotensor al guanetidinei se însoțește de o diminuare a debitului cardic, a fluxului plasmatic renal și a filtrației

glomerulare, efecte care se accentuează în ortostatism. Din această cauză, insuficienţa renală cronică manifestă constituie o contraindicaţie pentru utilizarea guanetidinei.

Se mai pot utiliza şi inhibatorii decarboxilazei, alfa-metildopa (Aldomet-Merck) în doze de 250—2 000 mg, în hipertensiunile severe. Această substanţă are avantajul că produce scăderi tensionale ortostatice mai puţin importante şi incidente secundare beningne (bradicardie, somnolenţă, astenie etc.). Acţiunea lor poate fi potenţializată prin asocierea salureticelor şi a hidrazinoftalazinei. Aldactona (spironolactona) care se poate da în doze de 100—400 mg/zi, are efect, mai ales în hipertensiunile renale însoţite de hiperaldosteronism secundar.

— Grupa a IV-a cuprinde bolnavii cu insuficienţă renală cronică la care există o hipertensiune arterială malignă. Tratamentul trebuie început imediat pe cale parenterală, deoarece, orice bolnav din acest grup constituie o urgenţă medicală. El constă din injectarea intramusculară de rezerpină (raunervil în doze de 2,5 mg la 6—8 ore), hidrazinoftalazină (cîte 10—20 mg intramuscular la 2—4 ore), ismeline în doză de 10 mg pe cale intravenoasă în injecţie unică sau perfuzie (este preferată pentru efectul său rapid); pentru acelaşi motiv se utilizează şi diazoxidul (hiperstat) în doze de 150—300 mg, care se poate asocia cu furosemid în doze de 20—160 mg intravenos. Ganglioplegicele în perfuzie intravenoasă lentă sînt foarte active, însă greu de manevrat şi oarecum contraindicate la bolnavii cu insuficienţă renală gravă.

Encefalopatia hipertensivă care poate apare în insuficienţele renale cronice însoţite de hipertensiunea arterială constituie o urgenţă de extremă urgenţă.

În medicaţia parenterală de mai sus se va proceda prudent la decompresiunea lichidului rachidian prin puncţie rachidiană, antiedematoase, ser glocozat hipertonic intravenos în cantitate moderată şi sedative.

Ne permitem a reproduce lista principalelor medicamente antihipertensive şi diuretice utilizate în hipertensiunea arterială din insuficienţa renală cronică, schematizată în tabelul din pagina următoare, de Paula Niculescu (3):

Experienţa clinică a dovedit că atunci cînd filtraţia glomerulară scade sub 4—5 ml/mn, orice terapeutică conservatoare rămîne ineficace asupra hipertensiunii arteriale. În aceste circumstanţe, singurele mijloace eficiente de tratament sînt: dializa peritoneală, hemodaliza şi transplantul renal. După aplicarea dializei peritoneale sau a hemodializei, odată cu corectarea volumului extracelular şi a sodiului de schimb, se produce o scădere apreciabilă a hipertensiunii

Denumire	Efecte hemodinamice	Dozaj	Indicaţii	Contraindicaţii
Hidroclortiazina	scade dc, fsr fg, rp.	25—50 mg	forme hipervolemice, hta medie.	ClCr 40 ml, hipokalemie, hiperkalemie
Furosemid, ac. etacrinic	depleţie volemică dc.	40—2 000 mg 50— 150 mg	Mta hipervolemice, hiperazotemie.	Hipokaliemie, hiponatremie.
Aldactone	depleţie volemică	100— 400 mg	hipersldosteronism sec.	Hiperkaliemie
Hidralazina	creşte fsr.	50—160 mg.	Mta medie cl. cr 40 ml/mn.	insuficienţă cardiacă
Alfametildopa	creşte fsr şi fg; scade rr în ortost.	250—2 000 mg	Hta medie şi severă	insufic. hepatică hipotens. ortostat febră.
Clonidina	scade dc.	0,15—4,8 mg	forme cu dc crescut; hta medie şi severă.	tulb. psihice, somnolenţă, impotenţă sex.
Propanolol	scade dc.; creşte rp;	120—2 400 mg	forme cu dc. şi arp crescut; hta medie	insuficienţă renală şi cardiacă
Guanetidina	scade arp. scade dc., fsr şi fg	5—200 mg	rezistenţă la alte droguri	hipotensiune ortostatică, impotenţă sex.
Diazoxid	scade rp, scade fsr	400—800 mg.	hta severă; clcr 40—4 ml miCut; arp crescut.	edeme, diebet zaharat

arteriale (7) (12). Din nefericire, la această terapeutică reacţionează favorabil numai 10—30% din hipertensiunile renale. Restul de bolnavi posedînd o hipertensiune arterială renală condiţionată reninic, nu beneficiază decît de binefrectomie. Trebuie de adăugat că în lipsa posibilităţilor tehnice pentru aplicarea dializei peritoneale sau a hemodializei, se pot obţine uneori rezultate terapeutice favorabile utilizîndu-se prudent şi competent, în raport cu tulburările hidro-electronice şi acido-bazice existente, dializa intestinală intermitentă (34). Se crede că rezistenţa unui mare număr de hipertensiuni arteriale renale la epuraţia extrarenală de mare eficacitate (hemodializă) s-ar datora unei scăderi brutale şi intempestive a volemiei şi greutăţii ponderale, care ar produce o creştere secundară a reninei plasmatice (12), fenomen mai rar observat după dializa peritoneală şi intestinală.

Chiar şi după transplantarea renală, în unele cazuri nu se obţine o scădere a hipertensiunii arteriale. Fenomenele de agresiune

imună, prezența aldosteronismului secundar și stenozarea arterelor renale, ar putea împiedica normalizarea valorilor tensionale arteriale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

Hipertensiunea arterială reno-vasculară

1.*Ben Maiz H. Ayed H., Milliez P. :* Med. et Hyg, 1975, 1 138, 330 ; 2. *Bernard D., Lagrue G. :* Gaz. Med. France, 1971, 78, 3, 367 ; 3. *Cottier P. :* Ther. Umsch., 1972, 29, 354 ; 4. *Fournier A., Rameder J. M. Salomon D., Meyer Ph., Milliez P.,* Path. et Biol., 1969, 17, 675 ; 5. *Genest J., Milliez P. :* Path. Biol., 1968, 16, 485 ; 6. *Guédon J., Chaignon M. G. :* Lille méd., 1973, 18, 73 ; 7. *Harrison E. G., McCormack L. J. :* Mayo Clinic Proc., 1971, 46, 161 ; 8. *Hartford P. M., Shutherland E. L..* Cnad. Med. Ass. J., 1964, 90, 163 ; 9. *Helmer O. M., Judson W. E. ;* Hypertension, 1965, 13, 79 ; 10. *Heptinstall R. H. :* Brit. J. Exp. Path. 1962, 43, 333 ; 11. *Howard J. E., Berthrand M., Goold D. M. :* Bull. Johns Hopkinns Hosp., 1954, 94, 51 ; 12. *Hunt J. C., Strong C. G., Sheps S. G. Bernatz P. E. :* Am. J. Cardiol, 1969, 23, 434 ; 13. *Iliescu C. G., Drăghici D. :* Hipertensiunea arterială. Edit. Medicală (Buc.), 1966, 127 ; 14. *Kaplan N. M., Silah J. G. :* J. Clin. Ivest. 1964, 43, 659 ; 15. *Kaplan N. M., Silah J. G. :* New Engl. J. Med., 1964, 27, 536 ; 16. *Kincaid Smith B. :* Am. J. Cardiol, *1973, 32, 575 ; 17. Labadie P. :* Rev. Prat. 1973, 23, 4 027 ; 18. *Maxwell M. H., Kaufman J. J., Bleifer K. H. :* Postgard. Med. 1966, 40, 247 ; 19. *Meyer Ph., Menard J., Alexandre J. M., Devaux C., Milliez P. :* Union Méd. Canada, 1968, p. 1407 ; 20. *Meyer Ph., Milliez P. :* Rev. Prat. 1969, 137 ; 21. *Negoiță C., Hăulică I., Talaşman-Niculescu P., Roşca V. :* Med. Int. 1971, 23. 6 ; 22. *Pichering G. W., Prinzmetall M. :* Clin. Sci. 1938, 3, 211 ; 23. *Pichering G. W. :* High blood pressure. Churchill, London, 1968 ; 24. *Păun R., Ionescu-Tirgoviște C. :* Med. Int., 1971, 23, 443. 25. *Shapiro A. P., Uerez-Stable, Scheib A., Brod J., Moutsos G., Berg K., Misage J. :* JAMA, 1969, aug., 175 ; 26. *Shapiro A. P. :* Dis. Mth. Sept. 1969 ; 27. *Stewart B.,* Tockholm, 1953, 39, 368 ; 29. *Skinner S. L. McCubin J. W., Page J. H. :* Science, 1963, *Hayne T. :* JAMA, 1962, 180, 454 ; 28. *Dos Santos A., Seldinger S. I. :* Acta Card., 141, 814 ; 30. *Schütterle G., Dieker P. :* Munch med. Wschr., 1970, 112, 2 129 ; 31. *Talaşman P. :* Viața medicală, 1969, 16, 453 ; 32. *Ursea N., Ionescu-Tirgoviște C. :* Hipertensiunea de origine renală. Edit. Medicală, Buc., 1971 ; 33. *Tobian L. :* Physiol. Rev., 1960, 40, 280 ; 34.*Tangchai P. :* Obst. Gynec., 1971, 37, 580 ; 35. *Thurau K. :* Müunch, med. Wschr., 1974, 116, 595 ; 36. *Vander A. J., Miller R. :* Amer J. Physiol., 1964, 207, 537 ; 37. *Truniger B. :* Praxis, 1974, 63, 579 ; 38. *Vorburger C. :* Therap. Umsch., 1972, 29, 369 ; 39. *Zosin C., Mănescu N., Barbu N., Hening R., Adler M., Pop M., Schwartzkopff A. :* Med Int., 1962, 14, 1062 ; 40. *Zosin C., Bulbuca I., Gavrilescu S. :* Explorarea funcțională a rinichiului. Edit. Med., Buc., 1955.

Hipertensiunea arterială reno-parenchimatoasă.

1. *Berger J., Cavanagh G. :* Am. J. Obst. Gynec., 1963, 87, 293 ; 2. *Bergman L. B., Vertes V. :* 4th., Int. Congr. Nephrol. Stockholm, 1969 ; 3. *Blumberg A. :* Ther Umsch. 1972, 29, 346 ; 4. *Brod J. :* Lancet, 1956, 1, 973 ; 5. *Brod. J. :* Die Nieren. VEB Volk und Gesundheit-Verlag Berlin, 1963 ; 6. *Brod J. :* Hämodinamik der Hypertonie in Actuelle Hypertonieprobleme. Fr. Volhard Gedachinstagung, Herausgeg. von H. Lose und R. Kienitz, 1972 ; 7. *Föhling P., Lehmke E., Lindeman Kr., Bechla M. :* Zschr. Ges. Inn. Med., 1972, 28, 60 ; 8. *Black D. A., Platt R., Rowlands E. N. Varley H. :* Clin Sci., 1947, 6, 295 ; 9. *Christlieb R. A. :* Amer. J. Cardiol., 1973, 32, 592 ; 10. *Costică I.a. :* Boli renale bilaterale. Edit. Med., București, 1972 ; 11. *Cottier P. :* Therap. Umsch., 1972, 29, 354 ; 12. *Crosswell P. W., Hird V., Judd P.* Brit. Med. J. : 1972, 4, 749 ; 13. *Fishberg A. M. :* Hypertension and Nephritis. Edit. Tindal and Cox, London, 1954 ; 14. *Fischer R., Ahreus H., Selberg W., Bernind H. :* Dtsch. Med. Wschr., 1970, 95, 802; 15. *Finnerty Fr. :* Fam. Phys., 1953, 7, 99 ; 16. *Gekle D. :* Med. Klin., 1974, 69, 121 ; 17. *Guédon J., Chaignon M. :* Lille méd. 1973, XVIII, 73 ; 18. *Heptinstall R. :* Pathology of the kidney. Little-Brown, 1966 ; 19. *Heptinstall R. :* Proc. Brad Congr. Int. Nephr. Washington, 1966 ; 20. *Heptinstal R. :* 26th Hanneman Symp. Hypertension. Grune and Stratton, 1973 ; 21. *Howard H. :* Am. J. Obstr. Gynec., 1961, 81, 441 ; 22. *Iliescu C. C. Malițchi El., Drăghici D. :* Îndreptar de diagnostic și tratament în bolile cardiovasculare. Edit. Med. Buc., 966; 23.*Kincaid Smith Pr. :* Amer. J. Cardiol., 1973, 32, 575 ; 24. *Laubinger G. :* Dtsch. Med. Wschr., 1960, 85, 441 ; 25. *Ledingham J. :* Internist, 1974, 15, 114 ; 26. *Linton A. L. :* Lancet, 1961, 1, 1 277 ; 27. *Mănescu N. :* Nefropatita lupică. Teză de doctorat. I.M.F. – Timișoara, 1970 ; 28. *Negoiță C. :* Hipertensiunea arterială secundară. Edit. Junimea, 1975, Iași ; 29. *Niculescu Paula, Dobrescu Gioconda :* Com. USSM, secția Med. Int. Iași, iunie, 1973 ; 30. *Niculescu Paula:* Hipertensiunea arterială renală unilaterală. Studiu pe 60 cazuri clinice. Teză de doctorat, 1970, 1.M.F. Iași ; 31. *Niculescu Paula :* În Hipertensiunea arterială secundară. Sub redacția : C. Negoiță. Edit. Junimea, Iași, 1975 ; 32. *Pickering G. :* High. blood pressure. Edit. Churchill, London, 1968 ; 33.*Richet G., Ducrot M., Hamburger J.:* Presse Méd., 1968, 76, 2 103 ; 34. *Sarre H. :* Fr. Volhard Gedächinstagung, 1972, herausgegeben von H. Losse und R. Kienitz, 1972 ; 35. *Safar M., Milliez P. :* Rev. Prat., 1972, 22, 24, 2 433 ; 36. *Russu G. :* Proc. 2nd Int. Congres Nephrol, Praha, 1963 ; 37. *Safar M., Idatte J.-M., Milliez P. :* Rev. Prat. 1971, 21, 16, p. 2 751 ; 38. *Shapiro A. P. :* Ann. Int. Med., 1963, 59, 37 ; 39. *Siegenthaler W., Isler U. :* Schweiz. Med. Wsch., 1956, 86, 355 ; 40. *Ecribner B. H. :* Nephron, 1973, 10, 371 ; 41. *Talaşman P. :* Viața Medicală, 1969, XV, 453 ; 42. *Tonea Tr., Guță A., Cuvin M. :* Glomerulonefrita acută. Edit. Med., Buc., 1957 ; 43. *Truninter B. :* Praxis, 1974, 63, 579 ; 44. *Ursea N., Ionescu-Tirgoviște C. :* Hipertensiunea arterială de origine renală. Edit. Medicală, Buc., 1971. 45. *Volhard Fr. :* Bolile de rinichi și hipertensiunea arterială. Edit. de Stat pentru literatură medicală, Buc., 1948 ; 46. *Werning C., Weidmann P. :* Praxis, 1970, 59, 738 ; 47. *Weiss J., Parker G. :* Medicine, 1939, vol. 18, 221 ; 48. *Wolheim E. :* in Hdb. inn. Medizin (von Bergman), Bd. IX, fünfter Teil. Springer Verlag, 1963 ; 49. *Warren D. J., Swanson C. P., Wright N. :* Brit. Med. J., 1974, 2, 193 ; 50. *Zosin C., Bergi E., Szabo I., Mănescu N., Schwartzkopf A., Gluhovschi G., Golea O., Nicolciou M., Trandafirescu V. :* Med. Int., Buc., 1973, XXV, 479 ; 51. *Zosin C., Mănescu N., Barbu N., Hening R., Adler H., Pop M., Schwartzkopf A. :* Med. Int., Buc., 1962, 14, 1 065.

C. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ
(Partea generală)

Prin insuficiență renală acută se înțelege sindromul clinic, umoral și urinar, provocat de suspendarea bruscă, completă și potențial reversibilă a funcțiilor renale.

Acest sindrom, în pofida pluralității etiopatogenice, este dominat de insuficiența funcțională renală și se prezintă din punct de vedere fiziopatologic și simptomatologic ca omogen, fapt ce permite descrierea lui ca un tot unitar.

În funcție de agentul etiologic, de intensitatea și durata acțiunii lui agresive, există particularități umorale, anatomopatologice, evolutive și terapeutice, care trebuiesc cunoscute și diferențiate.

Insuficiența renală acută a fost descrisă în trecut, și de unii autori chiar și în prezent, sub diferite denumiri. Astfel, Ziegler în 1885 o numea *nefrită interstițială*, Volhard și Fahr în 1914 cu termenul de *necroză acută* sau *nefroză necrotică*, Bingold în 1934 ca *sindrom miorenal*, Bywers în 1941 ca *sindrom de zdrobire*, Lucké în 1946 cu termenul de *necroza nefronului inferior*, van Slyke în 1948, cu denumirea de *rinichi de șoc*, Letterer și Massoff în 1949, *rinichi cromoproteinic*, Spühler și Zollinger în 1953, *nefrită interstițială acută*, M. Dérot în 1953, *nefropatie tubulară acută*, Moeller în 1954, cu denumirea de *insuficiență tubulară acută*, Brun în 1954, *nefrită acută tubulo-interstițială*. Se pare că acestui din urmă teren i s-au raliat, chiar în ultimul timp, numeroși autori printre care trebuie amintiți J. Hamburger, Reubi și alții (25) (44).

Denumirile de mai sus exprimă doar eventualități etiopatogenice ale sindromului de insuficiență renală acută și aspecte parțiale histopatologice și clinice. Unitatea sindromului este determinată de tulburarea funcțională renală instalată brusc, pe un rinichi anterior sănătos, tulburare funcțională potențial reversibilă.

Anatomie patologică

J. Oliver (40), morfologul care a introdus tehnica microdisecției renale, afirmă că rezultatele cercetărilor anatomo-patologice efectuate pe nefroni normali și „insuficienți" permit a se trage concluzii

interesante asupra substratului anatomic al tulburărilor funcționale ce caracterizează insuficiența renală în variatele ei aspecte.

După acest autor, în insuficiența renală acută se pot întîlni, alături de un glomerul normal, două tipuri de leziuni tubulare :

a) una, localizată în partea cea mai distală a tubului proximal denumită de J. Oliver „nefrotoxică" pentru că este cauzată de nefrotoxine, care determină apariția cadrului de necroză tubulară acută, și

b) alta, denumită „tubulorrhexis" sau ischemică, corelată de reducerea fluxului hematic în urma ischemiei reflexe care, spre deosebire de prima, este distribuită neregulat de-a lungul întregii porțiuni tubulare a nefronului.

În *faza inițială* a insuficienței renale acute, *oliguria* ar fi determinată de ischemia vasculară care determină un aflux redus de sînge la nivelul glomerulului și resorbția completă (prin difuziune pasivă) a lichidului filtrat, la nivelul tubului a cărui perete, din cauza distrugerii celulelor epiteliale, rămîne constituit numai din membrana bazală sau, uneori, chiar și fără de aceasta.

În *faza poliurică* a insuficienței renale acute apare, din contra, o creștere a filtrației glomerulare printr-un glomerul integru, într-un tub în care regenerarea epiteliului tubular împiedică refluxul de lichid caracteristic fazei oligo-anurice, însă capacitatea funcțională scăzută a unui asemenea epiteliu regenerat (verificat anatomic prin apariția tardică a structurii mitocondriale) limitează procesul de reabsorbție activă, din care cauză, lichidul care ajunge la canalele colectoare are caracteristicile ultrafiltratului glomerular, nu a urinei normale.

Corelația anatomo-funcțională este atît de strînsă, încît permite explicarea, pe baza localizării anatomice a leziunilor nefrotoxice tubulare, un fenomen care multă vreme a pus întrebări fiziologilor : absența glicozuriei în cursul insuficienței renale acute. Această absență se datorește faptului că leziunile nefrotoxice sînt localizate în ultima porțiune a tubului proximal, în timp ce reabsorbția tubulară de glucoză are loc în prima porțiune a acestui segment tubular.

Trebuie de menționat că nu există o localizare a necrozei tubulare de tip nefrotoxic pentru segmentele distale ale tubului distal. Prin folosirea unor substanțe toxice, cum ar fi bicloruratul de mercur, s-au putut obține experimental leziuni la nivelul tuturor tubilor proximali.

Cercetările lui Oliver (41) au demonstrat că la bolnavii cu insuficiență renală acută, aceste leziuni tubulare necrotice sînt răspîndite neregulat de-a lungul nefronilor și între diferiți nefroni. Aceste leziuni apar de intensitate diferită și sînt mai grave în regiunea cor-

tică a rinichiului. În primele 24—36 ore de la debutul bolii se poate produce o deplasare sau o detașare a epiteliului tubular subglomerular, care determină uneori fenomene de obstrucție capsulară sau de compresie glomerulară.

Suferința celorlalte segmente neafectate de necroză se manifestă prin leziuni distrofice sau necrotice ale epiteliului (descuamări epiteliale, picnoze sau fragmentări nucleare, vacuolizări, tumefieri celulare). Sistemul tubular, în aceste cazuri, poate fi complet obstruat atît de elementele celulare cît și de prezența unor cilindri hialini, eritrocitari, epiteliali și pigmentari.

În afară de sistemul tubular, în cursul insuficienței renale acute se întîlnesc și modificări ale interstițiului, manifestate prin edem și infiltrații interstițiale, care sînt în raport direct cu tipul, gravitatea și durata de acțiune a factorilor etiologici nefrotoxici și ischemici (16).

După cum s-a mai spus, glomerulii nu prezintă modificări importante. În unele cazuri, hiperemia capilară și edemul subcapsular evoluează către ischemie glomerulară, facilitînd apariția unor depozite proteice în spațiul intra și pericapsular.

În insuficiența renală acută, regenerarea epiteliului începe precoce conducînd rapid la refacerea completă a tubilor, unde în cursul procesului morbid, nu s-au produs leziuni distructive ale membranei bazale. În acest timp, leziunile glomerulare dispar, edemul interstițial se resoarbe complet, încît parenchimul renal redevine normal. În cazurile caracterizate prin prezența unor leziuni epiteliale grave, cu rupturi ale membranei bazale, regenerarea este mai dificilă.

Datorită caracterului focal al leziunilor și reversibilităților lor, se produce o recuperare aproape completă a funcției renale, chiar dacă mulți nefroni, în cursul evoluției bolii, rămîn definitiv pierduți.

Diferitele aspecte lezionale specifice unor forme etiopatogenice speciale vor fi arătate la capitolele respective. În această parte a descrierii, care se referă la tipul general de insuficiență renală acută, vor fi făcute numai anumite mențiuni pentru forme de boală în care evoluția morfologică nu urmează regulele stricte arătate mai sus. Astfel, necroza corticală bilaterală, ce se caracterizează morfologic prin leziuni de necroză ischemică secundare unor tromboze arteriolare și capilare generalizate, reprezintă substratul morfologic al unei insuficiențe renale ireversibile. Refacerea morfo-funcțională, în acest tip de insuficiență renală acută, este posibilă numai în cazul cînd leziunile necrotice corticale au caracter focal. Și în aceste circumstanțe, refacerea funcțională este limitată (16).

Întinderea și durata obstrucției vasculare condiționează de asemenea dacă leziunile se vor vindeca sau nu. Vindecarea este aproape imposibilă de realizat în leziunile secundare obstrucțiilor arteriale (infarct ischemic) sau venoase (infarct hemoragic venos).

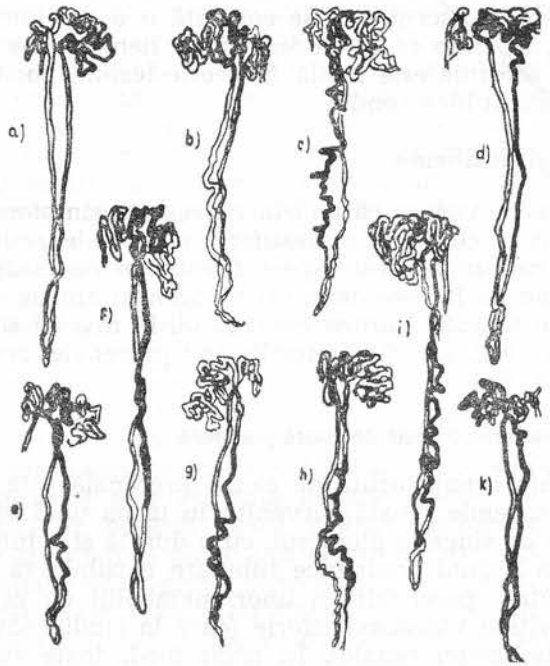


Fig. 11. *Localizarea necrozelor tubulare după diferite substanțe toxice în diferitele segmente ale nefronului* (după Oliver, Mc Dowell, Tracy) *Legenda :* a) dichromat de K, b) uranil-nitrat, c) sublimat, d) tartrat de K și Na, e) clorat de K, f) dietlienglicol, g) teraclorură de carbon, h) intoxicații cu ciuperi, i) serine, k) sulfonamidă.

O mențiune specială trebuie făcută și asupra insuficienței renale acute determinată de glomerulonefrita acută și subacută. În aceste cazuri, leziunile specifice ale glomerulopatiei se însoțesc concomitent de proliferări epiteliale masive, necroze și tromboze arteriolare sau capilare. La acestea se adaugă și o reacție interstițială masivă periglomerulară și o suferință tubulară distrofică sau chiar ischemică. De cele mai multe ori, aceste glomerulonefrite sînt determinate de boli generale (lupus, periarterită nodoasă, purpură reumatoidă etc.). Aceste leziuni pot fi, după tratament, definitive sau reversibile. Interstițiul poate fi locul unor filtrații edematoase sau celulare importante, ce pot duce la apariția unei insuficiențe renale

acute. În infecţiile ascendente se constată o depoziţie predominant perivasculară, în timp ce în însămînţările hematogene ale interstiţiului, reacţia acestuia este totală. Şi aceste leziuni pot fi reversibile după un tratament bine condus.

Etiologie şi clasificare

Avîndu-se în vedere că anuria reprezintă simptomul clinic cel mai important şi constant al insuficienţei renale acute, majoritatea autorilor confundă acest aspect funcţional cu însăşi boala respectivă. Plecînd de la considerentul că agentul anurigen poate produce anuria acţionînd înaintea rinichiului, la nivelul său, sau după el, Merrill, în 1962, clasifică anuriile în : prerenale, renale şi postrenale (37).

1. Insuficienţa renală acută de cauză prerenală

Insuficienţa renală acută de cauză prerenală este determinată de o simplă ischemie renală survenită în urma unei vasoconstricţii şi aflux redus de sînge la glomerul, cu o durată şi o intensitate care să nu producă leziuni anatomice tubulare capabile să ducă la eliberarea de către parenchim a unor metaboliţi cu acţiune nefrotoxică şi activitate vasoconstrictorie (care la rîndul său să ducă la perpetuarea ischemiei renale). În acest mod, toate stările patologice, care conduc la reducerea marcată a afluxului de sînge în rinichi şi în consecinţă, ischemia renală (boli care se întovărăşesc de micşorarea debitului cardiac, hipotensiunea arterială şi şoc) pot să provoace, în unele condiţii, o anurie funcţională care se numeşte prerenală. O reducere bruscă a filtraţiei glomerulare numai cu 30% poate determina apariţia unei oligurii marcate prin activitatea hormonului antidiuretic (ADH). Dacă reducerea filtraţiei glomerulare este şi mai mare se produce o oligurie şi mai pronunţată şi emisii de urini foarte concentrate, ca şi cele din necroza tubulară acută, chiar şi în absenţa unor leziuni anatomice a tubilor renali. Această situaţie morbidă prezintă o reversibilitate promptă numai după corijarea afluxului sanguin la rinichi.

Dacă ischemia renală are o intensitate şi durată mai mare, se produc leziuni anatomice tubulare (necroză tubulară acută) instaurîndu-se tabloul clinic al unei adevărate insuficienţe renale acute, reversibilă în unele cazuri, însă mult mai gravă decît simpla anurie pre-renală. Tabloul clinic cel mai grav apare după ocluzia completă a arterei renale prin tromboză sau embolie, cînd, în afară de leziuni tubulare, se produc modificări morfologice glomerulare şi o necroză corticală şi medulară (infarctul total al rinichiului).

Cauzele prerenale ale insuficienţei renale acute (insuficienţa renală circulatorie ; insuficienţa renală acută funcţională).

Tulburările circulatorii determină un aflux inadecvat de sînge la rinichi şi în consecinţă, o ischemie renală, care nu produce o lezionare tubulară evidentă şi nici eliberare de nefrotoxine. Tulburările circulatorii apar în următoarele circumstanţe :

1. *În deshidratări* (prin diarei sau vărsături importante şi prelungite, în diureza osmotică şi în nefropatiile cu pierdere de sare),
2. *În sechestrare de plasmă* (după arsuri grave),
3. *În shockul medical* (infarct miocardic, ictusul cerebral, sindromul hepato-renal),
4. *În shockul chirurgical* (hemoragii grave, traumatisme, abdomen acut),
5. *În shockul obstetrical* (avort septic, hemoragie post-partum, eclampsia, abrupţia placentei).

După Merrill (37), insuficienţa renală acută de cauză renală apare în acele circumstanţe în care, în afară de vasoconstricţia renală, se mai produce şi o evidentă leziune anatomică a parenchimului rinichiului. În această formă, cadrul morfologic al necrozei tubulare acute se produce din cauza efectului prelungit al unei ischemii determinată de o gravă vasoconstricţie renală. Insuficienţa renală acută din cauză renală, nu s-ar deosebi de forma prerenală, decît prin durata şi intensitatea vasoconstricţiei. În asemenea circumstanţe, vasoconstricţia ar provoca o ischemie mai importantă capabilă să determine apariţia unor leziuni anatomice tubulare şi eliberarea concomitentă a unor metaboliţi dotaţi cu activitate vasoconstrictoare importantă, care tind a perpetua ischemia iniţială. O necroză tubulară mai poate apare de asemenea şi în urma acţiunii directe a unor nefrotoxine exogene sau endogene asupra tubului renal. În atare circumstanţe, se produc succesiv o vasoconstricţie şi o ischemie renală, ca o consecinţă directă a agresiunii toxice asupra rinichiului.

Din cele de mai sus rezultă că în timp ce în *prima categorie de insuficienţă renală acută* (de cauză prerenală) ischemia prin vasoconstricţie renală precede instaurarea leziunilor anatomice tubulare şi chiar, le provoacă, în a *doua categorie de insuficienţă renală* (de cauză renală), ischemia prin vasoconstricţie se instaurează ca o consecinţă directă a leziunilor anatomice tubulare produsă de diferite substanţe nefrotoxice.

2. Insuficienţa renală acută de cauză renală

Cauzele renale ale insuficienţei renale acute sînt următoarele :

1. *Aceleaşi cauze şi tulburări circulatorii* care determină anuria prerenală, dacă ischemia renală este mai gravă sau dacă ea durează

mai mult timp pentru a produce o lezionare anatomică (necroza tubulară).

2. *Tromboze sau embolii ale arterei renale.*

3. *Substanţe nefrotoxice* (necroze tubulare acute) :

— *agenţi chimici :* metale grele (biclorurul de mercur, mercurul organic, Bi, Pb, As, bicromatul de potasiu).

— *solvenţi organici :* (tetraclorura de carbon, tetracloretilenul etc.

— *nefrotoxinele din ciuperci.*

— *veninul de şarpe.*

— *antibiotice* (bacitracina, kanamicina, neomicina, colimicina etc.).

— *alte substanţe :* (fosforul anorganic, taliu, salicilaţii, fenacetina, fenilbutazona, atebrina, DDT, cresolul, uretanul, heroina, cloratul de K, acetazolamida, parationul, substanţele radiologice de contrast).

— *hemoliza intravasculară* (incidente transfuzionale, favismul, malaria acută, hemoglobinuria paroxistică).

— *mioglobinuria paroxistică.*

— *arsurile şi traumatismele grave.*

4. *Glomerulonefrita acută fulminantă* şi alte procese morbide care prezintă o reacţie de hipersensibilitate renală datorită unui proces alergic (vasculită şi hipersensibilizare) ; necroza corticală bilaterală ; hipersensibilitate la sulfamide.

5. *Nefrita interstiţială bacteriană gravă.*

6. *Mecanisme nervoase* (anuria reflexă).

Leziunile tipice de necroză tubulară întovărăşite de anurie pot apare şi în cursul bolilor care au *localizare iniţială glomerulară* sau *interstiţială* însă din cauza hipersensibilităţii alergice (glomerulonefrita acută, nefrita din lupusul eritematos, nefrita interstiţială din cursul septicemiilor grave) ajung să lezioneze întreg nefronul. Aceste procese morbide care tulbură progresiv şi lent funcţia renală pot determina, mai ales, un tablou de insuficienţă renală acută cînd sînt deosebit de grave şi apar fulminant. Anuria acută pe care ele o determină este reversibilă numai dacă terapia specifică bolii primitive permite ameliorarea suficientă a leziunilor renale. Această reversibilitate poate fi completă sau, din contra, parţială cînd leziunile anatomice tubulare sau interstiţiale, deşi se ameliorează pe moment, produc ulterior fenomene de insuficienţă renală cronică.

3. Insuficienţă renală acută de cauză postrenală sau excretorie

Acest tip de insuficienţă renală acută se produce în urma unei ocluzii a căilor excretorii renale datorită unor cauze mecanice care

întrerup fluxul urinar. Anuria excretorie nu este identică cu cea întîlnită în insuficienţa renală acută de cauză prerenală sau renală chiar dacă tabloul clinic este asemănător acestora.

Cauzele post-renale ale insuficienţei renale acute (insuficienţa renală acută obstructivă, insuficienţa renală acută urologică) sînt următoarele :

1. *Toate uropatiile obstructive bilaterale* (sau unilaterale la indivizii cu un singur rinichi funcţionant) :

— *calculozele bilaterale,*

— *hipertrofia prostatei,*

— *procesele inflamatorii ale ureterelor* (chiar prin iritaţie instrumentală),

— *tumorile stenozante ale ambelor uretere,*

— *fibrozele periureterale,*

— *fibroza retroperitoneală.*

Fiziologia insuficienţei renale acute

A. Faza oligurică

Astăzi se admite că chiar şi în formele de necroză tubulară evidentă, produsă de o vasoconstricţie renală accentuată, fluxul plasmatic renal nu este abolit nici chiar în faza oligurică (11) şi deci, şi în aceste condiţii, există o activitate filtratorie reziduală la nivelul glomerulului (46). Cum se explică deci, în aceste circumstanţe, încetarea completă sau reducerea importantă a fluxului urinar, ţinîndu-se cont de faptul că în caz de insuficienţă renală cronică, reduceri chiar mai marcate a filtraţiei glomerulare sînt compatibile cu emisiunea unei cantităţi normale de urină ?

După Smith (48) şi alţi autori, se admite că în aceste circumstanţe se formează un filtrat glomerular, care refulează prin difuziune pasivă în spaţiile interstiţiale peritubulare de-a lungul peretelui tubular lezionat.

O altă ipoteză mai puţin acceptată este aceea care admite că sîngele ce soseşte la nefron este deviat din teritoriul cortical spre cel medular, în glomerulii juxtaglomerulari, sărind în acest mod peste glomerulii corticali. Un asemenea shunt a fost demonstrat de Trueta în 1947 (54).

Dacă se acceptă teoria reabsorbţiei pasive a filtratului la nivelul tubului lezionat, rămîne totuşi inexplicabil de ce nu se formează urină la nivelul nefronilor întregi din punct de vedere anatomic, dat fiind faptul că leziunile anatomice au o distribuţie neuniformă.

În 1960, Merrill (37) emite părerea că aceşti nefroni, întregi din punct de vedere morfologic, nu pot funcţiona normal din cauză că

sînt compresionaţi de edemul interstiţial existent în cursul insuficienţei renale acute. O serie de autori, printre care Maxwell şi Kleeman (38), nu găsesc pe fragmentele de rinichi recoltate prin puncţie-biopsie renală la bolnavii cu insuficienţă renală acută, în faza anurică, un edem interstiţial evident.

Pe de altă parte, Bull (12) crede că nefronii neinteresaţi în procesul de lezionare ar fi aceia care produc cantitatea redusă de urină din faza oligurică a necrozei acute. Existenţa unei densităţi urinare crescute în această fază se datoreşte faptului că aceşti nefroni lucrează în condiţii de supraîncărcare osmotică.

Anuria sau oligoanuria tulbură profund două funcţii renale importante :

— *eliminarea dejecţiilor metabolice,* şi

— *reglarea echilibrului acido-bazic şi hidro-electrolitic.*

Consecinţele imediate determinate de tulburările funcţionale de mai sus constau din acumularea în lichidul extracelular al ureei, creatininei, potasiului, fosfaţilor, sulfaţilor, a altor anioni organici şi a ionilor de hidrogen. Creşterea în lichidul extracelular al ureei, potasiului şi a fosfaţilor, chiar în absenţa unui aport proteic exogen, se datoreşte accentuării concomitente, în cursul insuficienţei renale acute, a catabolismului protidic. Acumularea de K în sectorul extracelular este agravată de retenţia ionilor de hidrogen (acidoză metabolică) deoarece, după cum se ştie, o parte din ionii de hidrogen sînt sechestraţi în interiorul celulei, în schimbul ionilor de potasiu intracelulari. Intoxicaţia potasică care, după cum se ştie, este unul dintre cele mai periculoase simptome ale insuficienţei renale acute, se datoreşte unei distribuţii inadecvate a acestui cation între sectorul intra şi extracelular. Cercetările lui Maxwell şi Kleeman (38) arată că valorile potasiului global (intra şi extracelular) sînt normale sau chiar reduse, în insuficienţa renală acută.

Hiperfosfatemia determină apariţia unei hipocalcemii care, asociată cu hiperkaliemia, accentuează efectul toxic al acesteia asupra funcţiei miocardice. În asemenea circumstanţe, nu se observă decît rareori crize de tetanie, deoarece acidoza existentă exercită un rol protector prin mărirea cotei de calciu ionic, în pofida unei hipocalcemii accentuate.

O altă tulburare importantă întîlnită în faza oligo-anurică a insuficienţei renale acute este hiponatremia. Ea se datoreşte hiperhidratării sectorului extracelular. Tendinţa bolnavilor de a bea din cauza senzaţiei imperioase de sete, cel puţin în primele zile de boală, este răspunzătoare de producerea hiperhidratării. Dar, chiar dacă ingestia de apă se reduce în mod drastic, totuşi se produce hiperhidratare. Înainte vreme se credea că aceasta este determinată de o trecere a sodiului în interiorul celulei. În prezent, se admite că acumularea de apă în spaţiile extracelulare se datoreşte producerii de „apă metabolică" în sectorul intracelular, ca urmare a intensificării catabolismului proteic celular. Această apă, fabricată la nivelul celulei, poate trece în spaţiul extracelular (interstiţiu, vase).

B. Faza poliurică

Concomitent cu regenerarea peretului epitelial tubular şi reluarea funcţiei unor nefroni lezionaţi de către procesul ischemic sau nefrotoxic, reapare diureza. Ea creşte progresiv pînă la valori de cîţiva litri. Reluarea diurezei este precedată de obicei (însă nu obligatoriu) de o creştere a fluxului plasmatic renal şi a filtraţiei glomerulare. Reluarea diurezei nu se datoreşte numai ameliorării filtraţiei glomerulare, ci întreruperii difuziunii pasive a lichidului glomerular în afara lumenului tubular care, după cum s-a mai spus, este tipică fazei oligurice. La începutul acestei faze, nefronii nu au o eficienţă funcţională completă şi lucrează în condiţii de încărcare osmotică din cauza primirii spre prelucrare a unei cote anormal de mare de resturi metabolice şi săruri minerale.

Tranzitul accelerat determinat de supraîncărcarea osmotică şi existenţa unui deficit funcţional din cauza leziunilor epiteliale tubulare reziduale, explică de ce la început, reluarea diurezei se caracterizează prin emisia unei urine, care se aseamănă din punct de vedere fizico-chimic cu filtratul glomerular. Ulterior, urina conţine mai puţine săruri şi mai multă uree decît plasma, însă conservă încă o concentrare osmotică totală aproape egală cu a plasmei. Este clar că în această fază nu este posibilă corectarea dezechilibrului funcţional existent, deoarece rinichiul nu şi-a recăpătat întreaga sa capacitate de reglare homeostatică. În această perioadă, valorile ureei plasmatice rămîn încă ridicate şi există o tendinţă de excreţie excesivă de apă şi săruri prin urină. Faza aceasta de dezechilibru funcţional are o durată variabilă. În majoritatea cazurilor, dacă printr-o terapeutică adecvată se evită riscurile unei depleţii hidrice şi a unei sărăciri a patrimoniului de sodiu şi de potasiu, această fază durează doar cîteva zile. Se asistă, în zilele următoare, la o reducere progresivă a intoxicaţiei ureice şi la o atenuare treptată a eliminării masive de apă şi săruri, semne importante de reluare a proceselor selective tubulare (reabsorbţia şi secreţia activă) şi care culminează cu revenirea funcţională completă renală, existentă înaintea apariţiei insuficienţei renale acute.

Etiopatogenia insuficienței renale acute

Printre mecanismele frecvent invocate în determinarea insuficienței renale acute este și coagularea intravasculară diseminată (15) (18) (24) (39) (54) (57). Astfel, Zech și colaboratorii (56) o întîlnesc în 5% din cazuri, iar Kleinknecht și colaboratorii în 28,9% din bolnavii studiați (33). Se pare că fenomenele de coagulare intravasculară diseminată nu modifică nici prognosticul global, nici semiologia și nici durata bolii. Din contra, ele par că favorizează constituirea sechelelor funcționale renale, adesea foarte severe și definitive.

Numeroase lucrări experimentale au demonstrat în cursul procesului de coagulare intravasculară existența unor tromboze fibrinoase la nivelul rinichiului. Din fericire, în patologia umană nu sînt reproduse decît rareori toate condițiile experimentale pentru reproducerea unei trombozări masive și diseminate a arteriolelor intrarenale și a capilarelor glomerulare.

Datele clinice și experimentale sînt de acord că în insuficiența renală acută se întîlnesc fenomene de coagulare intravasculară, însă necroza bilaterală a rinichilor este o eventualitate foarte rar observată.

Trebuie de subliniat că substratul anatomic esențial al unei insuficiențe renale asociate cu o coagulare diseminată intravasculară îl constituie nefropatia tubulo-interstițială acută. În cursul procesului de coagulare intravasculară, trombii fibroși de la nivelul glomerulilor și a arteriolelor preglomerulare sînt observați în mircoscopia optică, numai în 36% din cazuri. În schimb în necrozele tubulare ischemice, oricare ar fi etiologia insuficienței renale, există depozite ultramicroscopice de fibrină și agregate de plachete și hematii în ansele glomerulare. De asemenea, în faza anurică a nefropatiilor tubulo-interstițiale acute ischemice se întîlnește o creștere în plasmă a produșilor de dezintegrare a fibrinei (PDF). Creșterea simultană a concentrației factorului plachetar 4 și apariția complexelor solubile a monomerilor de fibrină în timpul fazei anurice a insuficienței renale acute, sugerează prezența unui proces de coagulare intravasculară permanent. Cateterismul venelor renale și dozarea PDF în sîngele venos renal pune în evidență o creștere importantă a produșilor de degradare a fibrinei.

S-a mai putut de asemenea observa că în cursul reluării diurezei la bolnavii cu insuficiență renală acută (faza poliurică) se elimină prin urină, o cantitate apreciabilă de PDF. Se știe de altfel, că produșii de degradare a fibrinei pot modifica atît rezistențele vasculare cît și debitele locale ale diferitelor organe.

Hoie și Schenk (27) afirmă că trombina (și orice coagulare intravsculară antrenează o hiperprotrombinemie) este, chiar în doze mici, un puternic vasoconstrictor, care diminuă profund debitul renal, în afara oricărei tromboze glomerulare. Acest mozaic de fapte clinice și date experimentale sugerează două concluzii provizorii : (26) (15).

a) Fenomenele de coagulare intravasculară reprezintă unul dintre factorii care intervin în patogeneza oricărei insuficiențe renale acute ischemice. Deși mecanismul inițial, de bază, a nefropatiilor tubulointerstițiale acute este reprezentat de ischemia corticală renală vaso-motorie indusă de sistemul renină-angiotensină și catecolamine, totuși fenomenul de coagulare intravasculară nu rămîne inactiv în cursul bolii, ci participă activ la agravarea ischemiei corticale din faza de debut. Este încă destul de greu de afirmat dacă coagularea intravasculară reprezintă elementul de organizare a leziunilor tubulo-interstițiale sau numai un factor de întreținere a ischemiei corticale și după dispariția fenomenelor vasomotorii ale fazei inițiale.

b) coagularea intravasculară în insuficiența renală acută nu este decît un factor agravant, deoarece de cele mai multe ori, el nu se manifestă clinic, este autolimitat și nu durează prea mult timp.

În aceste condiții, mecanismul patogenic al insuficienței renale acute din cursul coagulării intravasculare nu diferă prea mult de acel întîlnit în celelalte nefropatii tubulo-interstițiale acute. Sustratul histopatologic este de altfel același. Cînd factorul declanșant al coagulării intravasculare diseminate nu poate fi controlat (hiperprotrombinemie prelungită), cînd starea de șoc persistă (exces de catecolamine și agravarea alterațiilor endoteliale) și cînd medicamente sau intervenții intempestive agravează tulburările hemostazei și multiplică trombozele, atunci sînt reunite toate condițiile pentru ca coagularea intravasculară să devină mecanismul intermediar esențial în apariția unei necroze corticale bilaterale. Cele de mai sus, demonstrează că multe din ipotezele din trecut privitoare la patogeneza necrozei corticale bilaterale (spasm versus tromboză) au pierdut mult din interesul lor.

Factorii și mecanismele fiziopatologice implicați în patogeneza insuficienței renale acute sînt foarte numeroși și variați.

Astfel, o obstrucție la orice nivel a căilor urinare excretorii determină o creștere a presiunii care se transmite de-a lungul întregului arbore urinar, pînă la glomerul unde echilibrează presiunea sanguină în capilarele glomerulare și anulează presiunea eficace de filtrare.

O lezionare a membranei de filtrare poate fi de asemenea răspunzătoare de abolirea filtrației glomerulare. Acest fenomen caracterizează oligo-anuria din glomerulopatiile acute primitive sau din cele secundare unor boli generale.

Destul de rar, se observă o suspendare a vascularizației renale printr-o lezionare a trunchiurilor arteriale mari. O suspendare totală a vascularizației se întîlnește în emboliile masive, în tromboze sau în anevrismele disecante ale aortei, localizate la nivelul arterelor renale. O tromboză bilaterală a arterelor renale se poate observa excepțional și în pancreatitele acute.

Colapsul vascular este un factor patogenetic determinant și foarte frecvent întîlnit. Scăderea presiunii arteriale se întovărășește de o serie de procese patologice, care determină apariția insuficienței renale acute. După cum se știe, colapsul poate fi hipovolemic (după hemoragii masive sau pierderi hidroelectrolitice insuficient corectate), septic și cardiogen. Fenomenele infecțioase majore, caracteristice stărilor septicemice (mai ales cu germeni gram negativi) pot genera o insuficiență renală acută prin ele însele sau prin colapsul pe care-l determină. Anuria poate apare și după hemolize post-transfuzionale prin incompatibilitate sanguină, din cauza unei meiopragii eritrocitare sau a unui mecanism imunologic. De multe ori o hemoliză masivă însoțită de anurie poate apare și în urma unei leziuni directe a peretelui eritrocitar exercitată de toxinele bacteriene. Nu trebuie exclusă din acest mare grup de factori etiopatogenici și coagularea intravasculară diseminată, de care s-a amintit anterior.

Dintre numeroasele mecanisme fiziopatologice invocate pînă în prezent pentru explicarea mecanismului patogenic al insuficienței renale acute, numai unele dintre ele prezintă un interes deosebit ; celelalte sînt numai simple ipoteze sau supoziții neverificate încă în practica clinică.

În geneza unei anurii, o importanță fundamentală o are *difuziunea retrogradă a urinei tubulare*. Rolul ei în patogenia umană nu a putut fi demonstrat direct pînă în prezent. Investigații mai complexe cu referire la această problemă au putut fi efectuate numai experimental, pe animal (10) (21). Potrivit ipotezei de mai sus, anuria s-ar produce în urma unei reabsorbții complete a ultrafiltratului glomerular printr-un perete foarte permeabil, mai ales în segmentul proximal al tubului contort. În patologia umană, un asemenea mecanism poate juca rolul important în apariția insuficienței renale acute, numai în anumite circumstanțe, adică în acele cazuri, în care substanța toxică exercită o acțiune nocivă directă asupra epiteilului tubular proximal.

În patogeneza unei insuficiențe renale acute mai poate fi incriminată și *blocarea sau obstruarea tubulară* realizată de acumularea

în lumenul tubular a unei cantități importante de material proteic, detritusuri celulare sau diferiți pigmenți. Asemenea fenomene pot apare în anuriile secundare hemolizelor masive (prin transfuzii de sînge incompatibil, bacterii etc.). Hemoliza, oricare ar fi originea ei, determină apariția unei hemoglobinemii cu hemoglobinurie concomitentă (hemoglobina are o pondere moleculară suficient de scăzută pentru a filtra la nivelul capilarelor glomerulare). Prezența hemoglobinei în urină produce o creștere a vîscozității urinare, care împiedică fluxul urinar normal de-a lungul sistemului urinifer. În același timp hipervîscozitatea urinii și prezența hemoglobinei facilitează obstrucția mai mult sau mai puțin completă a numeroși nefroni. În aceste condiții, unii autori admit că anuria nu s-ar datora numai obstrucției tubulare ci și unei difuziuni retrograde exagerate. Faptul că anuria apare mai ușor în cursul deshidratărilor (cînd sînt crescute concentrația de hemoglobină și vîscozitate urinară) și cînd ea poate fi împiedicată de administrarea diureticelor osmotice (manitolul crește hidratarea conținutului tubular), constituie argumente complementare pentru reliefarea rolului important pe care obstrucția tubulară îl joacă în patogeneza anuriei.

În patogenia umană, obstrucția tubulară poate fi întîlnită și în alte condiții morbide, în afară de hemoliză. În acest sens, pot fi date ca exemplu obstrucțiile determinate de prezența sulfamidelor în sistemul tubular renal (sulfamidele precipită ușor la nivelul tubilor cînd se găsesc în concentrații mari în urină sau cînd aceasta are o reacție acidă accentuată) și de proteinele mielomatoase (care precipită în prezența produșilor de contrast iodați, întrebuințați pentru urografiile intravenoase).

Nu trebuie omisă de asemenea și anuria care poate surveni după perfuziile de dextran. Ea este determinată de creșterea reabsorbției de apă la nivelul sistemului tubular ce duce la concentrație sporită de dextran în urină, vîscozitate urinară crescută și în final, apariția unei nefroze osmotice.

Creșterea presiunii interstițiale renale indusă de edemul țesutului interstițial renal joacă un rol important în apariția anuriei din insuficiența renală. Acest edem apare chiar în fazele precoce ale bolii. Prezența lui poate fi verificată și radiologic, prin existența unor imagini mărite a umbrelor renale. Creșterea presiunii interstițiale determină o compresiune tubulară și creșterea presiunii „a monte", ce poate diminua sau chiar anula gradientul presoriu necesar filtrării glomerulare. Mai mult decît atît, creșterea presiunii din capilarele peritubulare, determinată de edemul interstițial, poate reduce substanțial și fluxul plasmatic renal. Se poate afirma totuși, că rolul

edemului interstiţial nu este determinant în geneza unei anurii, cu excepţia cazurilor în care el se manifestă relevant.

Tulburările vascularizaţiei renale, au un rol determinant în rinichiul de şoc. În unele stări morbide şi mai ales în şoc, suspendarea filtraţiei glomerulare pare a fi mecanismul cel mai important pentru apariţia anuriei. În aceste circumstanţe patologice, chiar în absenţa unor leziuni morfologice importante, suspendarea filtraţiei glomerulare nu poate fi datorată decît unei modificări hemodinamice intra-renale, care duce la anularea presiunii eficace de filtrare la nivelul capilarului glomerular.

Dacă oprirea diurezei în faza de colaps presoriu este uşor de explicat (valorile fluxului plasmatic renal şi filtraţia glomerulară scad foarte mult cînd presiunea arterială diminuă sub valorile de 80 mm Hg), mai neclară apare, din contra, persistenţa anuriei şi după restaurarea unei presiuni sistemice normale şi a unui aport sanguin adecvat. Multă vreme s-a crezut că anuria ar fi determinată de o suspendare a vascularizaţiei renale şi că reluarea diurezei s-ar datora unei restabiliri circulatorii renale minime. Cercetări relativ recente demonstrează că anuria nu poate fi explicată numai pe baza unei diminuări globale a fluxului plasmatic renal, deoarece, la bolnavii cu insuficienţă renală acută, aceasta reprezintă 30—50% din valoarea normală, procentaj care poate asigura bolnavilor cu insuficienţă renală cronică o diureză normală din punct de vedere cantitativ. Mai mult decît atît, urmărind evoluţia bolnavilor cu insuficienţă renală acută, nu se observă modificări semnificative din partea fluxului plasmatic renal, în momentul reluării diurezei din faza poliurică.

Pentru a explica degradarea funcţiei renale şi apariţia anuriei a fost emisă şi *ipoteza rolului jucat de anoxia renală indusă de diminuarea vascularizaţiei renale* în declanşarea acestor fenomene, la bolnavii cu insuficienţa renală acută. O serie de date pledează însă contra acestei ipoteze. Astfel, în faza anurică sau oligurică, tensiunea de oxigen din sîngele venos renal nu este inferioară aceleia care se întîlneşte la bolnavii cu insuficienţă renală cronică, la care se poate găsi o funcţie renală normală sau subnormală. Mai mult decît atît, chiar dacă în cursul oligo-anuriei consumul de oxigen este diminuat la 1/3 din valoarea sa normală, diferenţa arterio-venoasă rămîne identică, fapt ce atestă că consumul de oxigen diminuă proporţional cu reducerea fluxului hematic renal. Deoarece marea majoritate a oxigenului consumat la nivelul rinichiului este utilizat pentru reabsorbţia sodiului la nivelul tubului contort proximal, este hazardat de admis că anoxia poate juca un rol important în determinarea oligo-anuriei. Ea ar putea explica doar defectul de concentrare a sistemului tubular renal în faza de reluare a diurezei.

Deoarece fluxul hematic global renal este conservat, cel puţin în parte, iar rinichiul nu prezintă o anoxie prea marcată, s-a crezut de unii autori (21) că ar fi vorba de o *tulburare locală a circulaţiei intra-renale*, capabilă să explice oprirea filtraţiei glomerulare. Într-adevăr, cercetări radiomicroangiografice efectuate de O. Schück (51 b) au demonstrat că în faza de şoc, există o ischemie localizată prevalent în zona corticală a rinichiului, în timp ce regiunile subcapsulare şi juxtaglomerulare sînt foarte bine irigate, reprezentînd probabil, zone anastomotice. Studii cu xenon 133 au adus date în favoarea existenţei unei modificări locale a circulaţiei renale din cursul insuficienţei renale acute. Prin această metodă se poate determina fie fluxul sanguin renal, fie 3 curbe exponenţiale, care analizează succesiv dispariţia izotopului din corticală, din zona juxtamedulară şi medulara renală. La bolnavii cu insuficienţă renală acută, fluxul sanguin renal este redus la 1/3 din valoarea renală, iar primele două curbe exponenţiale sînt substituite într-una singură. Acest ultim aspect sugerează existenţa unei ischemii corticale difuze şi importante.

Clasificarea etiologică a insuficienţei renale acute

În funcţie de factorul sau de factorii etiologici primari sau dominanţi, insuficienţa renală acută se împarte într-o serie de forme clinice, care diferă între ele prin simptomatologie, evoluţie şi tratament. Ancheta etiologică se prezintă diferit, după contextul clinic general :

— *antecedente recente* de avort, de transfuzie, de intervenţie chirurgicală, traumatisme, soc etc.),

— *precum şi noţiunea de intoxicaţie.*

Se deosebesc astfel, următoarele forme :

a) *insuficienţa renală acută post-abortum.* Se caracterizează prin existenţa unui sindrom infecţios, a unei hemolize şi a şocului (Fig. 12 a şi 12 b).

b) *Insuficienţa renală acută post-transfuzională* apare după o transfuzie incompatibilă din cauza erorii grupajului sau a flaconului. Eroarea comportă, în general, grupele ABO sau Rh şi mai rar, subgrupele.

c) *Insuficienţa renală din şoc.* În acest grup intră toate insuficienţele renale acute secundare şocului, care nu sînt întovărăşite de hemoliză evidentă. Se deosebesc următoarele subgrupe :

— *insuficienţa renală acută prin şoc traumatic.*

— *insuficienţa renală acută prin şoc operator,*

— *insuficiența renală acută* din cauza *arsurilor întinse, a marilor hemoragii, pancreatite acute* și în *unele nașteri.*

d) *insuficiența renală acută postoperatorie* cuprinde următoarele eventualități etiologice: *dezordini circulatorii acute* (colaps), *șoc chirurgical, eroare transfuzională și septicemie* cu germeni *gram negativi și gram pozitivi* (Fig. 13 a și 13 b).

e) *Insuficiențele renale acute toxice și toxico-alergice* apar după administrarea de tetraclorură de carbon, Pb, Hg, As, Bi, Au, etilenglicol, compuși iodați, anticoagulante, butazolidină, sulfamide etc.

f) *Insuficiențele renale acute infecțioase* apar în cursul infecțiilor pielorenale (pionefrite, pielonefrite, pionefroze acute) cît și extrarenale (septicemii post-abortum, infecții hepato-renale etc.).

g) *Insuficiențele renale acute din cursul glomerulonefritelor acute post-streptococice și nestreptococice* (unele forme).

h) *Insuficiența renală acută din unele colagenoze* (periarterită nodoasă, sclerodermie, lupusul eritematos diseminat etc.

i) *Insuficiența renală acută vasculară* apare în cursul emboliilor sau a trombozelor arterelor renale, a necrozei corticale bilaterale și a trombozei venelor renale.

j) *Insuficiența renală acută obstructivă apare* în toate nefropatiile secundare intervenției factorilor cu acțiune post-renală.

k) *Insuficiența renală acută de cauză necunoscută.*

Această clasificare are avantajul că după fixarea cadrului de insuficiență renală acută într-una din formele etiologice de mai sus, permite o terapeutică adecvată atît în faza precoce a bolii, cît și mai tîrziu, în scopul rezolvării cauzale a factorilor care întreține sau agravează evoluția uremiei acute (16).

Clasificarea etiologică întîmpină numeroase dificultăți din cauza caracterului multicauzal al insuficienței renale acute, care face imposibilă separarea factorilor inițial determinanți de alte eventualități favorizante sau agravante.

Pentru motivele de mai sus, majoritatea clasificărilor etiologice recurg la încadrări forțate sau la constituirea unui număr extrem de mare de entități nosologice cu aspecte variate și complexe. Stabilirea etiologiei insuficienței renale acute are o valoare relativă în fazele avansate ale acesteia, mai ales, după amendarea post-terapeutică sau spontană a intervenției factorilor cauzali.

În cele mai multe statistici, procentul cel mai important de insuficiențe renale acute este dat de formele cauzale post-abortum și post-partum. Astfel, în statistica lui Traeger (52) ele ating un procent de 17%, în cea a lui Legrain (35) de 38%, a lui Hamburger (25) de 39,6% a lui Zech (55) de 20,8% și a lui Proca (43) de 47,1%. În

statistica lui Martin-Dupont (36), aceste forme de insuficiențe renale acute ajung pînă la 50% din cazuri.

Insuficiențele renale acute postoperatorii reprezintă un procent de 25,8% în statistica lui Traeger și colaboratorii (52), de 18,8% în cercetările lui Hamburger (25) și de 24,6% în studiile lui Proca (43). Ele sînt urmate procentual de insuficiențele renale acute post-transfuzionale, de cele posttraumatice și post-arsuri, de insuficiențele renale acute obstructive etc. Insuficiențele renale acute de cauză medicală ating un procent de 47,4% în statistica lui Traeger și colaboratorii (52).

Incidență

Majoritatea studiilor statistice arată că insuficiența renală acută se întîlnește în aceeași proporție atît la bărbați cît și la femei. După Traeger și colaboratorii (52), ea ar fi întîlnită într-un procent de 49,6% la bărbați și de 50,4% la femei. Nu există nici o diferență între vîrste, deoarece insuficiența renală acută poate fi întîlnită cu aceeași frecvență atît la individul tînăr, cît și la cel în vîrstă.

Maximum de frecvență îl oferă totuși vîrsta adultă. În timp ce Balslov și colaboratorii (2) și Gjorup (23) afirmă că insuficiența renală acută este mai frecvent observată după vîrsta de 50 ani, alți autori, printre care Swann (49), Buemble (4) și alții găsesc că 2/3 dintre bolnavi fac această afecțiune înaintea vîrstei de 50 de ani. Traeger și colaboratorii găsesc la un lot de 639 cazuri de insuficiență renală acută, un procentaj de 54% la indivizii sub vîrsta de 50 de ani. Este interesantă și observația făcută de autorii de mai sus, că din punct de vedere al frecvenței insuficienței renale acute, se disting două grupe de populație. Una se observă între 20—40 ani, cu un maximum în jurul vîrstei de 28 ani, ce corespunde patologiei post-partum și post-abortum, la cîteva afecțiuni medicale (mai ales golmerulonefrita acută), patologiei toxice profesionale sau voluntare și accidentelor renale post-traumatice. Altă populație se repartizează între 50—70 ani, cu maximum în jurul vîrstei de 60 ani. Ea înglobează cea mai mare parte a insuficienței renale acute medicale și unele insuficiențe renale acute post-operatorii.

Simptomatologia clinică a insuficienței renale acute

Cadrul clinic inițial depinde în mare măsură de tipul și de gravitatea bolii, a intoxicației sau a traumatismului care a determinat apariția insuficienței renale acute. Deseori, simptomatologia afecțiunii care a cauzat apariția unei insuficiențe renale acute camuflează cel puțin la început, primele semne de insuficiență funcțională re-

nală şi împiedică să se acorde valoarea diagnostică a primului semn de necroză tubulară, care se manifestă prin *diminuarea marcată a diurezei zilnice.*

În general, oliguria se manifestă din primele ore după instalarea leziunii anatomice renale, printr-o reducere progresivă a fluxului urinar, în primele 24—48, pînă la valori de 50—200 ml/zi. Ea poate apare şi după mai multe zile după expunerea la acţiunea lezională a nefrotoxinelor (mai ales în intoxicaţiile cu substanţe chimice).

Numai rareori fluxul urinar se opreşte complet, fapt foarte important pentru diferenţierea unei anurii produse de o necroză tubulară, de anuria ce complică o uropatie obstructivă (anurie totală) sau de cea care poate apare în cursul unei glomerulonefrite supraacute.

Oliguria marcată poate dura de la cîteva zile pînă la 3 săptămîni (în medie, 10 zile) dacă nu intervine decesul din cauza bolii care a produs insuficienţa renală acută sau din cauza complicaţiilor uremiei şi dacă, lezionarea parenchimului renal nu este atît de gravă încît să devină ireversibilă. Fazei oligurice sau mai bine zis oligoanurice, îi urmează o fază de poliurie cu o durată de cîteva zile, care este preludiul reluării funcţiei rinichiului şi vindecarea anatomică a leziunilor de la nivelul tubilor renali. Deşi reluarea diurezei poate apare şi brusc, în general ea urmează o evoluţie progresivă atingînd în cîteva zile valoarea de 4—5 litri, dacă în urma unei terapeutici adecvate din timpul fazei oligurice, s-a evitat pozitivarea excesivă a bilanţului hidric al organismului.

Simptomatologia clinică conexată retenţiei dejecţiilor metabolice şi dezechilibrului hidro-electrolitic variază în raport cu faza oligurică sau poliurică. Din această cauză, se descriu separat manifestările clinice din cele două faze :

1. Manifestările clinice din faza oligurică

În primele zile ale bolii, dacă se evită printr-o terapeutică adecvată intoxicaţia prin cataboliţi azotaţi şi hiperhidratarea excesivă, nu se observă nici un semn subiectiv sau obiectiv caracteristic. Cu trecerea timpului, încep să apară primele semne ale tabloului clinic al intoxicaţiei uremice. Rapiditatea cu care el se instalează depinde, cel puţin în parte, de boala care a determinat apariţia insuficienţei renale acute. Astfel, la traumatizaţii grav, la cei cu arsuri, septicemii şi în genere, la bolnavii cu un marcat catabolism azotat, încetarea bruscă a funcţiei emonctoriului renal determină o acumulare rapidă de dejecţii toxice şi instalarea precoce a sindromului uremic.

În această fază, excreţia urinară este foarte mult redusă oscilînd între extremele de 20—400 ml/24 ore. În urină se constată prezenţa de proteine, hematii şi cilindri granuloşi. Densitatea urinară variază între 1010—1016. Ritmul catabolismului protidic variază în raport cu creşterea lichidelor corporale şi a produşilor metabolici finali. În prezenţa unor traumatisme sau a febrei, se remarcă o creştere în sînge a azotului ureic (normal 8—20 mg %), a creatininei (normal 0,7—1,5 mg %), a potasiului (normal 3,5—5 mEq/l), a fosfaţilor (normal 1 mEq/l), a sulfaţilor (normal 0,5—1,5 mEq/l) şi a acizilor organici (normal 9 mEq/l), foarte rapidă. Este caracteristică şi scăderea Na plasmatic, care de la valorile normale (136—145 mEq/l) ajunge în unele cazuri, la 120—130 mEq/l. În acelaşi timp se notează şi o diminuare corespunzătoare a clorului seric (normal 98—105 mEq/l). Paralel cu acumularea acizilor organici şi a fosfaţilor, se notează o reducere a bicarbonaţilor din plasmă (normal 25—30 mEq/l).

În mod obişnuit apare o anemie hipocromă. Dacă oliguria se prelungeşte, apar semnele caracteristice uremiei : greţuri, vărsături, diaree, hiperexcitabilitate neuro-musculară, convulsii, somnolenţă şi comă. Foarte frecvent se poate instala o hipertensiune arterială, care se însoţeşte de retinopatie, insuficienţă cardiacă stîngă şi encefalopatie. De multe ori apar tulburări ale ritmului cardiac determinate de intoxicaţia potasică şi de alte tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic. Aceste tulburări se pot accentua foarte mult în urma tratamentului cu preparate digitalice. Modificările electrocardiografice corespunzătoare creşterii concentraţiei de potasiu în plasmă constau, la început din ascuţirea undei T, apoi, lărgirea complexului QRS şi în dispariţia undelor P. Mai tîrziu, apare un complex ventricular bifazic şi în sfîrşit, stop cardiac sau fibrilaţie ventriculară. Cu un tratament adecvat, intoxicaţia cu K este aproape totdeauna reversibilă şi numai rareori, decesul poate surveni din cauza ei. În anuriile prelungite poate apare pericardita uremică, care constituie un semn de rău augur, însă spre deosebire de cea din insuficienţa renală cronică, nu este totdeauna ireversibilă.

Din partea aparatului digestiv pot apare numeroase tulburări. Cele mai importante sînt anorexia, greţurile şi vărsăturile. Acestea pot apare precoce sau după 1—2 săptămîni de la instaurarea anuriei. Se pot observa în unele cazuri, diaree şi fenomene de ileus paralitic. În anuriile prelungite pot fi întîlnite hemoragii digestive determinate de gastrite sau enterite uremice şi de tulburări complexe de hemocoagulare, care apar frecvent în cursul insuficienţelor renale acute şi cronice.

În cursul evoluției unei insuficiențe renale acute, pot surveni infecții septice determinate de diminuarea reactivității bolnavului la diferiți germeni, de prezența plăgilor, a contuziilor, suturilor chirurgicale, arsurilor, acumulărilor de secreții în bronhii etc.

2. Manifestările clinice din faza poliurică a insuficienței renale acute

Reluarea diurezei în necroza tubulară poate avea loc după cîteva zile de la apariția anuriei pînă la 3 săptămîni. Merrill (37 b) descrie un caz în care poliuria a survenit după 31 zile de oligo-anurie gravă. Volumul renal crește, în mod obișnuit, progresiv pînă la 100 ml/zi. După ce atinge o diureză de 300—500 ml/24 ore, ritmul de creștere a diurezei crește mai rapid, atingînd în cîteva zile, valori cantitative mari (4—5 l).

Abundenta cantitate de urină eliminată zilnic are aceeași compoziție aproximativă cu cea a ultrafiltratului glomerular, deoarece nu este suficient de elaborată de către sistemul tubular al nefronului. Din această cauză, multă vreme intoxicația cu metaboliți din perioada oligo-anurică rămîne evidentă. În această fază, uneori, în pofida reluării diurezei, atît azotemia cît și hiperkaliemia mai persistă și chiar pot crește. Același fenomen se poate petrece și cu acidoza. Din aceste motive, cele mai importante simptome ale sindromului uremic (vărsături, tulburări neurologice, convulsii, hipertensiune arterială, anemie, edem pulmonar) sînt prezente cîteva zile după reluarea diurezei, constituind adevărate pericole cînd sînt superficial evaluate. Cele mai multe dintre ele sînt determinate și de tulburări ale metabolismului hidro-electrolitic induse de reluarea diurezei. Dacă se produce din cauza poliuriei o depleție accentuată de apă, sodiu și potasiu, pot apare tulburări clinice importante. Tulburări clinice importante însă de sens contrar pot apare și atunci cînd în această fază de diureză marcată se exagerează fenomenele cauzate de depleția hidro-electrolitică printr-o terapeutică intempestivă și inadecvată.

O terapeutică judicioasă și o dietă adecvată pierderilor hidro-electrolitice din faza de poliurie a unei insuficiențe renale acute permite normalizarea ureei, a potasemiei, a natremiei și a rezervei alcaline.

Orice atitudine terapeutică exagerată într-un sens sau altul poate influența negativ evoluția favorabilă a unei insuficiențe renale acute ajunse în faza poliurică. Terapeutica judicioasă și adecvată permanent condițiilor de moment ale bolnavului poate imprima bolii o evoluție favorabilă.

Diagnosticul pozitiv și diferențial al insuficienței renale acute

Clasificarea anuriilor în : *prerenale, renale,* și *postrenale,* deși schematică, totuși are o importanță practică și utilă din punct de vedere terapeutic. Ea este însă incompletă pentru că ia în considerare numai anuriile care intră în gradul așa-ziselor insuficiențe renale acute, trecînd cu vederea celelalte sindroame anurice, care apar ca o consecință a insuficienței renale cronice sau în cursul unei nefropatii cronice. Această precizare are o importanță deosebită, deoarece așa cum se întîmplă în practică, prezența unei nefropatii cronice imprimă deseori tabloului anuric o simptomatologie deosebită, pune probleme terapeutice speciale și influențează profund prognosticul bolii.

Se știe că o nefropatie cronică evolutivă preexistentă poate atenua simptomatologia inițială a anuriei, față de cea care survine la bolnavii cu rinichi anterior indemni. Astfel, nu este rar ca la un nefroangioscleros sau hipertensiv, sau la un purtător al unei insuficiențe renale cronice, apariția unei anurii de cauză infecțioasă, circulatorie sau de altă natură să nu îmbrace o simptomatologie manifestă. La bolnavii cu circulație renală cronic compromisă, orice diminuare a tensiunii arteriale produsă de o deshidratare moderată sau de o stare febrilă banală, este suficientă pentru a antrena depășirea acelei valori critice incompatibile cu funcția ureopoetică, în pofida unei simptomatologii subiective. S-ar putea da numeroase exemple de posibilă atenuare a fenomenologiei cînd pe o leziune parenchimatoasă cronică se instaurează o anurie provocată de factori prerenali (hipertensiune, deshidratare), sau postrenali (obstrucția căilor excretorii). În fața unei oligoanurii trebuie de luat în considerare două aspecte :

— dacă *anuria apare la bolnavi cu funcție renală anterior bună* (anurii de primul tip), și

— dacă *anuria survine la indivizi afectați anterior de o nefropatie cronică evolutivă* (anurie de tipul al doilea).

În fiecare tip oligo-anuric (anuric), cauzele pot fi prerenale, renale și postrenale. În fața unei anurii, medicul este pus în fața a numeroase probleme. Acestea pot fi, în general, reduse la trei (1) :

1. *Mai întîi trebuie de precizat dacă anuria se instaurează pe un rinichi sănătos sau pe unul cu o leziune preexistentă (anurie de tip 1 sau 2).*

2. Trebuie apoi *de precizat care sînt factorii patogenici ai anuriei.*

3. *Precizarea diagnosticului etiologic al anuriei*

Toate aceste probleme se rezolvă prin *anamneză, examen obiectiv* și *examen de laborator.*

Diagnosticul tipului de anurie are o dublă importanţă :

a) *prognostică* (existenţa unei nefropatii cronice agravează prognosticul insuficienţei renale de origine prerenală sau postrenală).

b) *terapeutică :* existenţa unei nefropatii cronice pune probleme terapeutice deosebite în raport cu boala de bază.

ANAMNEZA trebuie să stabilească dacă anuria apare pe un rinichi indemn (tip 1), să excludă sau să probeze existenţa unor simptome caracteristice unei nefropatii progresive.

Examenul obiectiv poate furniza elemente foarte importante pentru diagnostic. Elementele care pledează pentru existenţa unei nefropatii cronice sînt :

— *prezenţa unui edem generalizat,* mai ales la adult,

— *prezenţa unor tulburări cardio-circulatorii* (hipertensiune arterială la indivizii tineri),

— *prezenţa de tumori renale palpabile* (unilaterale în hidronefroză, bilaterale în rinichiul polichistic).

EXAMENELE DE LABORATOR. Prezenţa unei anemii la un anuric demonstrează că medicul se află în faţa unui vechi bolnav cu nefropatie, în timp ce lipsa ei dovedeşte prezenţa unei insuficienţe renale acute. Acest fapt nu este valabil întotdeauna, deoarece în insuficienţa renală acută prin hemoliză, există concomitent şi anemie. Nu acelaşi lucru se petrece şi în cazul leucocitelor, unde în ambele tipuri de anurie, se întîlneşte hiperleucocitoză.

EXAMENELE HEMATO-CHIMICE. Azotemia nu poate da indicaţii precise, deşi o creştere rapidă a ei pledează pentru o afecţiune renală cronică în antecedente. Comportamentul *lipidemiei* şi al *fracţiilor proteice ale plasmei* poate diferenţia cele două tipuri de anurie. În anuriile din insuficienţa renală acută creşte lipemia totală şi fosfolipidele. Electroforeza lipoproteinelor arată, în acelaşi timp, o creştere a fracţiunii beta şi a raportului beta/alfa-globuline. În sindroamele hepato-renale de natură toxică se produce un dezechilibru lipemic. În sindroamele anurice prin insuficienţă renală cronică, nu se observă tulburări ale lipidemiei totale, a fosfolipidelor etc.

Examenul radiologic al aparatului urinar poate aduce elemente utile pentru diagnostic (32). Pielografia ascendentă este contraindicată. Se poate apela la radiografia renală simplă şi retropneumoperitoneu. Tomografia aduce cele mai multe elemente de diagnostic. Astfel, volumul rinichilor permite diferenţierea celor două tipuri : reducerea uni sau bilaterală a volumului se poate întîlni în afecţiuni acute (tubulonefroze, hidronefroze) şi cronice (hidronefroză, rinichi polichistici). Creşterea de volum a unui singur rinichi indică existenţa unei afecţiuni de natură urologică.

Diagnosticul momentului patogenic răspunzător de oprirea diurezei

1. *ANURIA PRERENALĂ* (insuficienţa renală funcţională) este cel mai adesea produsă printr-o reducere bruscă a debitului sistolic, determinată de deficitul funcţional al ventricolului stîng (infarct miocardic), hemoragie, deshidratare masivă, paralizie arteriolară în şocul de natură infecţioasă. În acest mod se produce o diminuare a fluxului sanguin renal, prin vasoconstricţie, în scopul menţinerii altor circulaţii districtuale în zonele vitale ale organismului (creier, miocard).

Ischemia renală determină apariţia oligo-anuriei prin 2 mecanisme fiziopatologice : reducerea filtraţiei glomerulare şi lezionarea epiteliului tubular. La început se produc modificări arteriolare (glomerulare), iar ulterior, ceva mai tardiv, cele tubulare. Trecerea de la faza *„funcţională"* glomerulară, la faza „anatomică" tubulară, marchează limita dintre anuria prerenală şi anuria renală. Prima problemă este de a se stabili această limită dintre cele două faze. Ea poate fi soluţionată numai pe baza examenului clinic, de laborator sau pe criteriul ex juvantibus (1).

Din *punct de vedere clinic,* elementul fundamental îl constituie hipotensiunea arterială şi starea de şoc. Între faza prerenală şi faza renală este un interval de 24—48 ore. La bolnavii hipertensivi, chiar o diminuare moderată a valorilor tensionale, poate duce la anurie.

Examenele de laborator aduc o serie de date importante pentru diferenţierea celor două faze ale anuriei :

a) *raportul dintre concentraţia plasmatică a ureei şi a creatininei.* La individul normal, creatinina este excretată în afară de glomerul şi printr-o secreţie tubulară. Dacă se produce experimental o depleţie hidrică, clearance-ul creatininei nu are tendinţă la reducere, ci din contră, printr-un proces de retrodifuziune pasivă se produce o reducere a clearance-ului ureei. În acest mod, raportul clearance-uree/clearance creatinină tinde să crească. Cînd o vasoconstricţie renală elimină cea mai mare parte din nefroni (mai mult de 80%), atît retrodifuziunea ureei cît şi secreţia tubulară de creatinină se reduc, încît clearance-ul celor două substanţe nu se deosebeşte de cel normal. Practic, în oliguria prerenală, raportul dintre cele două clearance-uri este crescut : o creştere rapidă a azotemiei faţă de a creatininemiei are aceeaşi semnificaţie. Dacă raportul nu este crescut, nu se poate spune cu preciziune că este vorba de o anurie prerenală.

b) *semne umorale de concentraţie :* hematocritul şi hiperprotidemia pot indica, că este vorba de o depleţie hidrică. Concentraţiile de Na şi Cl, crescute pot indica de asemenea o depleţie hidrică.

c) *densimetria urinară crescută* (osmolaritatea crescută) indică o cauză prerenală a sindromului uremic. Totuşi, din cauza reducerii importante a nefronilor funcţionanţi, o oligurie izostenurică nu exclude aprioric natura prerenală a insuficienţei renale acute. Cînd densitatea urinară se apropie de limitele izostenuriei, se poate presupune geneza „renală" a oligo-anuriei.

d) *criteriul ex juvantibus.* Cînd nu se poate preciza originea prerenală, renală sau mixtă a sindromului anuric, criteriul terapeutic poate furniza elemente valide pentru diagnostic. Prezenţa unei stări de şoc a unei hemoragii, a unei deshidratări masive, este o stare care produce oligo-anurie prin reducerea debitului renal. Creşterea volumului extracelular sau a masei circulante este suficientă pentru a rezolva vasoconstricţia renală şi deci, de a restabili diureza, dacă momentul circulator este unica cauză. O leziune parenchimatoasă nu poate fi influenţată de corectarea dezechilibrului hemodinamic.

2. *ANURIA POST-RENALĂ.* În general nu cere prea mult efort pentru diagnostic. Se caracterizează prin existenţa unei anurii totale cu o durată mai mare de 48 ore. În anuriile de cauză prerenală, numai rareori anuria totală are o durată mai mare de 24—48 ore. Anuria post-renală este intermitentă (faze anurice alternează cu faze de diureză normală).

Diagnosticul momentului etiologic are în unele cazuri o importanţă deosebită, în altele el joacă un rol minor. Această problemă va fi tratată mai pe larg în capitolele referitoare la formele etiologice de insuficienţă renală acută.

Diagnosticul diferenţial

Tabloul clinic al insuficienţei renale acute pretează la diagnostic diferenţial cu : *glomerulonefrita difuză acută, obstrucţia ureterală* datorită edematierii joncţiunii uretero-vezicale (consecutivă cateterizării ureterale), *obstrucţia ureterală prin tumori, ocluzia arterială renală bilaterală prin embolie* sau *anevrism disecant* şi uneori, *ruptura vezicală.* Istoricul bolii şi examenul obiectiv pot diferenţia maladiile de mai sus de o insuficienţă renală acută.

Prognostic

În absenţa unor complicaţii, un tratament competent condus va reuşi să ajute bolnavul să depăşească faza anurică şi să ajungă la vindecare spontană. Moartea poate surveni ca o consecinţă a intoxicaţiei cu apă, a insuficienţei cardiace congestive, a edemului pulmonar acut, a intoxicaţiei cu K şi a encefalopatiei.

Tratamentul insuficienţei renale acute

În ultimul timp, mortalitatea prin insuficienţă renală acută a scăzut de la 90% la 40—50% şi mai puţin, datorită cunoaşterii mai bune a tulburărilor metabolice care se produc în cursul sindromului uremic şi întrebuinţării mai frecvente a mijloacelor de epuraţie extrarenală, în special a rinichiului artificial. Succesul terapeutic depinde în mare măsură de comportamentul şi abilitatea clinică a medicului, care vine în contact prima dată cu bolnavul, de rapiditatea cu care el îşi dă seama de existenţa leziunii renale şi a diminuării diurezei, de mijloacele pe care le întrebuinţează pentru a minimaliza sau a evita leziunea renală, de capacitatea lui de a aprecia aproximativ bilanţul hidro-electrolitic în asemenea mod în care să nu agraveze cu o terapie inadecvată eventualele tulburări preexistente.

1. *Tratamentul preventiv, etiologic şi metabolic din primele faze ale insuficienţei renale acute*

Pentru a se preveni o insuficienţă renală acută este necesară readucerea la normal a lichidelor şi a electroliţilor pierduţi eventual după o intervenţie, controlul sîngelui donatorului pentru compatibilitatea cu cel al bolnavului şi evitarea perioadelor prea lungi de hipotensiune după o intervenţie chirurgicală.

Una dintre cele mai delicate şi complexe terapii este aceea a ischemiei renale ce survine după şoc. Această ischemie poate produce în raport de durată şi gravitate o anurie nu numai funcţională, ci şi o adevărată necroză tubulară. Pentru acest motiv, chiar de la început, trebuie de corectat hipotensiunea prin administrarea parenterală de lichide şi electroliţi. Aceasta trebuie efectuată cu multă prudenţă deoarece dacă s-a instalat leziunea renală (necroza tubulară), terapia rehidratantă provoacă o creştere periculoasă a volumului sectorului vascular şi extracelular, fără a debloca diureza. Pentru acest motiv cînd există o oligurie prin shock sau incertitudine asupra existenţei unei leziuni renale, trebuie să se procedeze rapid la corectarea pierderilor de sînge, sodiu sau apă, cu soluţii parenterale, administrate cu prudenţă, în decurs de cîteva ore, numai 50% din cantitatea de pierderi calculate.

Dacă oliguria este secundară unui deficit de hidratare sau comună cu volumul districtului circulator, corectarea chiar parţială a acestui deficit şi ameliorarea dinamicei circulatorii la nivelul renal duc la îmbunătăţirea simptomelor clinice ale bolnavului şi la creşterea fluxului urinar. Dacă oliguria persistă sau are tendinţă de accentuare este prudent a se abţine de la administrarea de soluţii electrolitice în cantităţi abundente, mulţumindu-se numai cu înlocuirea pierderilor ce se produc pe cale extrarenală. Această prudenţă este

deosebit de importantă. Se va abține și de la administrarea de K, chiar dacă există o hipokaliemie manifestă.

În anuriile nefrotoxice poate fi aplicată o terapeutică preventivă de urgență. În acest sens este util de întrebuințat în primele ore BAL, în cazurile de intoxicații prin clorură de mercur (biclorurul de mercur sau cu alte săruri ale metalelor grele.

Deoarece acțiunea nefrotoxică a sulfamidelor depinde, în unele cazuri, de obstrucția tubulară cauzată de precipitarea masivă în lumenul tubular a acestor medicamente, se recomandă hidratarea și alcalinizarea urinei. Cînd acestea produc reacții alergice, se va recurge la corticosteroizi și antihistaminice de sinteză. În cazul unui bolnav complet anuric și care prezintă și o colică renală și antecedente urologice, care pot obstrua căile urinare (bilateral sau unilateral în caz de rinichi unic funcțional), nu se va pierde din vedere că acest incident poate produce o anurie post-renală și deci, se va proceda la eliminarea obstacolului. Tratamentul cu antibiotice se va prescrie numai cînd apare o anurie după o pielonefrită acută fulminantă și în septicemii (mai ales cu Clostridium welchii).

2. *Tratamentul fazei oligurice stabilizate ale necrozei tubulare*

Tratamentul în această fază are rolul de a menține cît mai mult posibil, constantă compoziția lichidelor corporale și de a diminua la maximum catabolismul endogen, în speranța unei regresiuni a leziunilor renale și reluarea spontană a funcției renale, din care, reapariția diurezei este unul dintre semnele cele mai precoce. Cele mai importante aspecte ale acestei terapii sînt :

— un bilanț meticulos al lichidelor,

— un regim dietetic și un tratament medicamentos al tulburărilor metabolice ; corectarea concomitentă a tulburărilor hidro-electrolitice,

— tratamentul dialitic.

a) *Bilanțul hidric.* În primele faze ale oligo-anuriei, bolnavul este, în general, hiperhidratat. O drastică reducere a administrării de lichide este, în atare circumstanțe, necesară. Și ulterior, în tot cursul evoluției bolii, se va menține un bilanț hidric negativ. Avînd în vedere că producerea de apă endogenă este mărită, o cantitate de circa 400 ml pe zi este suficientă pentru a compensa pierderea de apă prin perspirația insensibilă. Cote suplimentare de apă sînt necesare pentru compensarea pierderilor urinare sau extrarenale cum ar fi vărsăturile, diareele, transpirațiile profunde și sucțiunea gastrică. Ele trebuiesc măsurate și înlocuite adecvat pierderilor. Prin această metodă, se evită cel mai mare risc al fazei oligo-anurice a insuficienței renale acute, *hiperhidratarea.*

Prin ce metodă se efectuează acest bilanț ? Prin cîntărirea zilnică a bolnavului. Greutatea lui, în această perioadă, nu trebuie să crească. Dacă aportul caloric este insuficient, greutatea trebuie să scadă zilnic cîte 200—400 g.

b) *Tratamentul dietetic și medicamentos al tulburărilor metabolice*

Dieta trebuie să fie *hipercalorică, hipoproteică, hiposodică* și *hipopotasică.* Ca alimentație se va permite : zahăr, marmeladă, miere, fructe fără zeamă (fără K), ulei, unt, orez fiert, emulsii orale de grăsimi de tip Ediol. Din cauza vărsăturilor și a greșturilor, unele din aceste alimente nu pot fi ingerate și atunci se recurge la soluții glucozate în perfuzii intra-venoase, cu o cantitate de glucoză de 100—200 g/zi. Aceasta reduce catabolismul protidic și constituie un aport caloric și energetic important. Se administrează soluții hipertonice de glucoză din soluția 33—50%, pentru că ele conțin puțin lichid. Unicul inconvenient este doar faptul că aceste perfuzii trombozează venele. Pentru a corija hiperpotasemia se recomandă adăugarea de insulină (1 unitate pentru 3—5 g glucoză). Pentru a corija intoxicația cu potasiu, se administrează rezine schimbătoare de ioni de tip polistiren-sulfonat de sodiu (Kayexalate).

Un alt mijloc indirect pentru evitarea manifestării rapide a hiperkaliemiei este tratamentul adecvat al infecțiilor, eliminarea focarelor de necroză tisulară și orice alt remediu care poate întîrzia catabolismul protidic. Eficace sînt și dozele mari de anabolizante (madiol, nerobolil, steranabol, durabolin, deca-durabolin etc.). De multe ori, cu toate mijloacele terapeutice de mai sus, hiperkaliemia se accentuează. În asemenea circumstanțe, pentru a menține bolnavul în viață, în această perioadă critică se va recurge la hemodializă.

Mai puțin importantă și chiar uneori neindicată este corectarea a două anomalii biologice din faza oligo-anurică a insuficienței renale acute : *a rezervei alcaline* și a *hiponatremiei.*

Hiponatremia se poate corecta printr-o restricție adecvată de lichide și administrarea pe cale orală de sare sau parenteral de soluții de clorură de sodiu. Corectarea hiponatremiei devine necesară mai ales cînd se produc pierderi mari prin diaree, vărsături sau transpirație.

Chiar reducerea valorii plasmatice a bicarbonaților este un fenomen care are ca scop, compensarea retenției de radicali acizi și din această cauză, atunci cînd nu se întovărășește de simptome clinice grave (respirație tip Küssmaul) nu se va corecta prea devreme prin administrarea orală sau parenterală de bicarbonat sau lactat de sodiu. Lactatul de sodiu se injectează intravenos, cîte 500 ml/zi, din soluția 1/6 M. Per os se dau bicarbonat de sodiu cîte 10 g/zi, după mese (con-

ţine 16 mEq Na pe gram) sau citratul de sodiu care este mai bine tolerat. Se poate administra de asemenea soluţia Shohl : 140 g bicarbonat de Na + 98 g citrat de sodiu în 1 000 ml apă ; se administrează zilnic cîte 25—75 ml., ce corespund la 25—75 mEq sodiu.

Dat fiind faptul că în insuficienţa renală acută este rar întîlnită hipocalcemia simptomatică, nu se vor administra preventiv săruri de calciu. Dacă în cursul bolii apare o criză de tetanie, se vor injecta intravenos, din soluţia de 10% o cantitate de 20—30 ml gluconat de calciu.

c) *Tratamentul simptomatic al insuficienţei renale acute*

Tratamentul hipertensiunii arteriale şi al simptomelor cardiace Hipertensiunea arterială importantă se tratează cu preparate de rauwolfia şi cînd condiţiile gastrice o permit, prin hidrazinoftalazină (hipazin). Acest din urmă medicament prezintă avantajul că nu produce nici o reducere a fluxului plasmatic renal, însă cauzează tulburări gastrice la dozele terapeutice de 100—200 mg/zi, necesare unui efect bun. În lipsa unui răspuns favorabil, se vor putea administra preparate pe bază de guanetidină ; (guanetidin ; Ismelin-Ciba) cîte 1—3 comprimate de 10 mg/zi sau ganglioplegice.

Dacă valorile presiunii diastolice sînt inferioare la 120 mm Hg şi nu există semne grave de retinopatie hipertensivă sau crize de encefalopatie hipertensivă, se preferă a nu se administra hipotensive ci numai medicamente uşor maniabile de genul reserpinei şi a hidrazinoftalazinei.

În caz de encefalopatie hipertensivă sau de edem pulmonar, se poate administra cu rezultate bune reserpina pe cale intramusculară (Raunervil, Serpasil, Rausedyl, Rausedan) cîte 0,5—1,0 mg de 3—4 ori/zi sau doze mici de bromură de hexametoniu pe cale intravenoasă.

Pentru jugularea unei crize de encefalopatie hipertensivă cu simptome convulsivante se administrează o doză unică de amital sodic (Seldin şi colaboratorii, 1963). Contraindicate sînt sărurile de magneziu, care agravează şi mai mult hipermagnezemia în cursul uremiei. Utile sînt şi diureticele (clorotiazidele, triamterenul, acidul etacrinic sau furosemida). După prima atenţionare de către Cantarovitch (1966) asupra utilizării furosemidei în doze mari în tratamentul insuficienţei renale acute, cercetări ulterioare au demonstrat că acest diuretic poate realmente să influenţeze favorabil evoluţia bolii. În insuficienţa renală acută, dozele mari de furosemidă nu acţionează numai ca diuretic, ci sînt în stare să crească debitul sanguin renal şi să modifice repartiţia intrarenală a fluxului hematic de la nivelul rinichiului. În numeroase cazuri, tratamentul cu doze mari de furosemidă prin creşterea diurezei şi eliminarea substanţelor azotate, permite evitarea recurgerii la hemodializă. Administrarea furo-

semidei trebuie efectuată cît mai precoce după apariţia insuficienţei renale acute. În ceea ce priveşte posologia şi calea de administrare, nu există în prezent un acord unanim. Totuşi, dozele cele mai satisfăcătoare par a fi cele de 120—160 mg pe cale intravenoasă. Dacă aceste doze nu sînt urmate de un efect favorabil, alte cantităţi vor fi cu siguranţă ineficace. În marea majoritate a cazurilor, această doză permite obţinerea de rezultate favorabile. Sînt preferate administrările discontinui. Administrarea dozelor de mai sus va fi făcută la fiecare 3—6 ore cu doza iniţială de 120—160 mg. pînă la obţinerea rezultatelor favorabile. În absenţa unui efect diuretic, tratamentul trebuie întrerupt. În unele cazuri, mai ales după doze mari de furosemidă, s-a observat apariţia hipoacuziei, hipocalcemiei şi creşterea uricemiei şi a glicemiei.

Pericardita uremică se tratează numai simptomatic cu analgezice, evitîndu-se opiaceele, care accentuează senzaţiile de greaţă.

d) *Tratamentul anemiei şi al hemoragiilor* din cursul insuficienţei renale acute se bazează pe metodele clasice cunoscute. Anemia din cursul insuficienţei renale acute este în general refractară tratamentului cu vitamina B_{12}, acid folic etc. Hemoragiile vor fi tratate prin administrarea de coagulante (gluconat de calciu, vitamina K, venostat etc.).

e) *Tratamentul tulburărilor gastro-intestinale*. Contra greţurilor şi a vărsăturilor se utilizează cu succes preparatele de cloropromazină (largactyl, plegomazin, clordelazin etc.).

f) *Tratamentul tulburărilor neuro-psihice*. Multe din simptomele neuro-psihice din cursul sindromului uremic depind de dezechilibrul hidro-electrolitic (hiperhidratare, hiponatremie, hiperpotasemie, hipocalcemie, hipermagnezemie) şi acido-bazic (acidoză metabolică). Ele se ameliorează prin tratamentul lor adecvat. Agitaţia motorie, neliniştea şi insomnia se tratează cu derivaţi ai fenetiazinei sau cu clisme de cloral hidrat de 2—4 g/24 ore. Ca somnifere pot fi întrebuinţate barbituricele ca secobarbital ; fenobarbitalul este contraindicat pentru că se elimină pe cale renală.

g) *Tratamentul dialitic (tratamentul patogenic).*

O terapeutică patogenică se poate efectua numai prin metodele de epurație extrarenală. Sustragerea prin dializa sîngelui a produselor de dejecţie pe care rinichiul nu le poate evacua, permite prevenirea desordinelor produse de insuficienţa renală acută, asigurînd un prognostic vital favorabil, în aşteptarea reluării spontane a diurezei.

În prezent, există 3 procedee importante de epurație extrarenală :

1. *Dializa peritoneală constă din introducerea în cavitatea* peritoneală a unei cantităţi de lichid dializant (2 litri) şi exagerarea lui după un contact cu sîngele prin intermediul peritoneului, timp de 2 ore. Debitul lichidului dializant este de 2 litri/oră, iar durata unei şedinţe de dializă de 10—16 ore. Compoziţia lichidului este :

NaCl	6,10 g	PO_4H_2Na	0,07 g
KCl	0,35 g	CO_3HNa	2,20 g
$MgCl_2$	0,05 g	Glucoză	20,00 g
$CaCl_2$	0,23 g	Apă dist.	1 000,00 ml

Clearance-ul ureic al dializei peritoneale este de 10—15 ml/mm, ceea ce permite o substracţie de 20—40 g uree pe şedinţă. Această metodă de epuraţie, foarte uşor de aplicat, este formal contraindicată cînd există fenomene inflamatorii peritoneale sau pelvine.

2 *Dializa intestinală*

Constă din introducerea cu ajutorul unei sonde Miller-Abbot, a unei soluţii dializante în intestin, care, după ce spală ansa intestinală respectivă este evacuată pe a doua cale a tubului intestinal. Debitul de perfuzie este de 3—4 l/oră, iar durata unei şedinţe de 2—3 ore. Şedinţele pot fi repetate cît este nevoie de epuraţie extrarenală. Compoziţia lichidului de dializă depinde de valoarea electrolitemiei şi a tensiunii arteriale. În general, lichidul dializant are următoarea compoziţie : zaharoză 86 g, glucoză 7,7 g, bicarbonat de Na 1 g, clorură de Na 0,7 g şi clorură de K 0,1 g. Clearance-ul ureic al perfuziei intestinale este analog cu acela al dializei peritoneale (10—15 ml/mn).

3 *Hemodializa prin rinichi artificial*

Rinichiul artificial constituie procedeul de epuraţie extrarenală cel mai puternic la ora actuală. Puterea sa de sustracţie a produşilor de dejecţii azotoase este superioară valorii de 100 ml/mn, în care cantitatea de uree extrasă variază între 100—160 g/şedinţă. Hemodializa realizează nu numai o ameliorare umorală, ci şi una clinică (30) (31). Indicaţiile epurării extrarenale sînt de ordin clinic şi umoral :

Indicaţiile de ordin clinic sînt : tulburările digestive (greţuri, vărsături abundente şi repetate), tulburări nervoase (agitaţie psihomotorie, apatie, astenie marcată, stare precomatoasă etc.) şi tulburări respiratorii (respiraţie acidozică de tip Küssmaul).

Indicaţiile umorale sînt următoarele : creşterea ureei sanguine peste 3,5 g ‰, scăderea rezervei alcaline sub 12 mEq/l şi creşterea kaliemiei peste 7 mEq/l.

Şedinţele de hemodializă pot fi repetate la două zile, zilnic, sau în cazuri grave, cîte două pe zi. Rezultatele hemodializei apar în primele 2—3 ore de la aplicarea ei. Majoritatea simptomelor subiective care au justificat introducerea acestui mijloc de tratament se ameliorează sau dispar. Ameliorarea constantelor biologice se produce după amendarea simptomatologiei clinice. Rezultatele hemodializei în insuficienţa renală acută sînt cu atît mai bune cu cît aplicarea ei s-a făcut mai aproape de momentul instalării bolii.

h) *Tratamentul coagulării intravasculare acute*

Avîndu-se în vedere că în multe insuficienţe renale acute se întîlneşte ca factor etio-patogenic şi coagularea intravasculară diseminată, este necesară depistarea precoce a acestei eventualităţi şi luarea măsurilor terapeutice respective. În general, tratamentul coagulării intravasculare diseminate este greu de schematizat. El trebuie adaptat fiecărui bolnav şi programul terapeutic reconsiderat de la oră la oră (26).

1. *Principii de bază obligatorii :*

Deşocajul rapid al bolnavului este elementul esenţial de tratament : trebuie ameliorată perfuzia tisulară şi de corijat acidoza metabolică. Umplerea vasculară nu poate fi concepută decît prin supravegherea presiunii venoase centrale şi adesea a presiunii din artera pulmonară.

Tratamentul agresiunii trebuie efectuat simultan cu alte metode terapeutice (antibiotice în septicemii).

Exsanguinotransfuzia este necesară în cazurile cu hemoliză intensă (hematocrit sub 27%) din septicemiile post-abortum sau de alt tip (45) (3) (53). Exsanguinotransfuzia (preferabilă cu sînge proaspăt) are următoarele avantaje :

— *elimină în parte stroma globulară* a eritrocitelor hemolizate (este un precoagulant puternic, care agravează fenomenele de coagulare intravasculară prin activarea sistemului extrinsec al coagulării).

— *epurează* sîngele circulant de un oarecare număr de factori ai coagulării activaţi şi a produşilor de degradare a fibrinei şi fibrinogenului (care au un rol nefast),

— *aduce factori de coagulare,* în special fibrinogen, plachete, (cînd sîngele este proaspăt) şi inhibatori naturali ai coagulării (53),

— *permite deşocarea rapidă a bolnavului* fără risc de supraîncărcare şi diminuă sau face să dispară sindromul hemoragic.

2. *Principii discutabile*

Chiuretajul uterin trebuie întîrziat pentru a nu agrava sau să precipite apariţia sindromului septic, să nu decompenseze echilibrul he-

modinamic al bolnavei şi să nu intensifice tulburările hemostazei. El trebuie efectuat atunci cînd alte tratamente sînt ineficace.

Histerectomia are indicaţii cînd există un infarct utero-anexial. Tratamentul simptomatic stabilizant al coagulării intravasculare este util însă nu obligatoriu. Doza de heparină va fi ajustată în funcţie de starea bolnavului, după ce s-a eliminat orice cauză de sîngerare, în funcţie de variaţiile funcţiei factorilor consumabili, care trebuiesc controlaţi la fiecare 4—8 ore, în special fibrinogenul, protombina şi proacceleramina.

Tratamentele substitutive (concentraţii plachetare, fibrinogen, plasmă uscată PPSE) sînt rezervate sindroamelor hemoragice grave, care pun în joc prognosticul vital. Ele vor fi administrate sub acoperire de heparină.

Droguri proscrise. Antifibrinoliticele, drogurile alfa-stimulante, corticoizii, perfuziile de dextran sînt proscrise în coagularea intravasculară diseminată.

Tratamentul profilactic se efectuează imediat după accident prin administrarea intravenoasă de heparină şi medicamente care blochează agregarea plachetară.

3. *TRATAMENTUL FAZEI POLIURICE A NECROZEI TUBULARE ACUTE* (insuficienţei renale acute)

Riscul cel mai mare al acestei faze este deshidratarea şi depleţia de sodiu şi de potasiu. Terapia metabolică are scopul de a înlocui apa şi electroliţii pierduţi prin urină, prin administrarea orală sau parenterală de apă, Na şi K. Se vor doza în urină, la 2—3 zile interval, electroliţii (Na şi K) pentru a stabili cantitatea necesară de înlocuit. În ceea ce priveşte apa, este necesară o măsurătoare zilnică a pierderilor pentru a se evita excesiva negativare a bilanţului hidric. Este necesară cercetarea concentrării plasmatice a electroliţilor şi modificările electrocardiogramei pentru a se evalua eficacitatea tratamentului de compensare a apei şi electroliţilor. În ceea ce priveşte dieta, ea nu se deosebeşte prea mult de cea din faza precedentă.

Terapia dialitică este necesară atîta vreme cît mai persistă tulburări determinate de intoxicaţia potasică (hiperkaliemia).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Amerio A., Leondeff J., Caratelli P., Mastrangelo F., Trotta M. :* Minerva Medica, 1967, 18, 677 ; 2. *Balslov J., Jorgensen H. :* Am. J. Med., 1963, 34, 753 ; 3. *Ben Ishay Z. :* Israel J. Med. Sci., 1967, 3,191 ; 4. *Bluemble L., Webster C., Ellington R. :* Arch. Int. Med., 1959, 104, 180 ; 5. *Bloch J. F. :* Int. Spécia, 1969, 11 ; 6. *Bloch J. F. :* Internat--Spécia, 1969, 11 ; 7. *Braun L. :* Das acute Nierenversagen. Ed. F. Enke, Stuttgart, 1968 ; 8. *Brod J. :* Die Nieren. Berlin VEB, 1964 ; 9. *Boen S. T. :* Medicine, 1961, 40, 243 ; 10. *Brun C., Munck O. :* Pathopsihology of the kidney in shock and in acute renal failure. Karger-Basel, 1964 ; 11. *Brun C. :* Proc. Soc. Exp. Med. 1955, 89, 687 ; 12. *Bull G. ,Jokes M., Loewe K. :* Clin. Sci. 1950, 9, 379 ; 13 *Burghele T., Proca E. :* Insuficienţa renală acută operatorie. Rap. Congr. Naţ. Chir. Bucureşti, 1964 ; 14. *Burghele T., Rggendorf T. :* Rinichiul de şoc. Edit. Academiei R. P. R., Buc., 1962 ; 15. *Conté J., Delsal J., Mignon-Conte M., H. Hon That :* Actualités Necker, 1973 ; 16. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale, 1972 ; 17. *D'amico G. :* La medicina internazionale, 1965, LXXIII, 4 ; 18. *Dérot M., Leclercq A., Haute Couverture M. :* Rev. Prat., 1969, 19, 1 665 ; 19. *Devulder B., Vauhille Ph., Dequiedt Ph., Lelièvre G., Tacquet A. :* Lille Méd., 1975, XX, 4, 346 ; 20. *Dittrich P. :* Therap. Woche, Karlsruhe, 1964, 9. 473 ; 21. *Drăgan P. :* Teză de doctorat I.M.F., Timişoara, 1971 ; 22. *Fries D. :* De l'ischémie rénale dans les tubulonéphrites aigues anuriques. Thése. Lyon, 1959 ; 23. *Gjorup S :* Acute Nireninsufficiens. Copenhagen, Arnold Buks, 1961 ; 24. *Guedon J., Jacobs C., Aubert Ph. :* Rev. Prat. 1969, 19, 1 689 ; 25. *Hamburger J. :* Insuffisance r-nale. Encyclopedie d'urologie. Springer Verlag, 1 962 ; 26. *Hardway R. M.:* Syndrome of disseminated intravascular coagulation. C. Thomas ed. Springfield, 1966; 27. *Hoie J., Schenk W. G. jr. :* J. Trauma., 1972, 12, 302 ; 28. *Hollenberg N. K., Epstein M., Rosen S. M., Baschen R., Oken D., Merrill J. P. :* Medicine, 1968, 47, 455 ; 29. *Jardin F. :* Suppl. Vie Méd. 1975, 3, 7, 1 712 ; 30. *Kleinknecht D., Jungers P., Chanard J., Barbanel C., Rondon-Nucette M. :* Kidney Intern., 1972, 1, 190 ; 31. *Kleinknecht D. :* Actualiés Hôp. Necker, Paris, 1971 ; 32. *Kleinchnecht D. :* Med. Prat., 1974, Dec. 1, p. 116 ; 33. *Kleinchnecht D. et Coll. :* J. Urol. Néphr., 1972, 78, 330. 34. *Legrain M., Baguet J., Didon D., Beufils F. :* Presse Méd., 1970, 78, 1 565 ; 35. *Legrain M. :* Néphrite aiguë anurique. Ed. Doin, 1951 ; 36. *Martin-Dupont Cl., Veaux R., Roy A., Wone C. :* J. Méd. Bordeaux, 1961, 4, 466 ; 37. *Merrill J. P. :* Ann. Rev. Med., 1960, 11,127 ; 37 b. *Merill J. P. :* Acute Renal Failure. In Black D,A,K, Renal disease. Black well Sci. Publ. 1962 ; 38.*Maxwell M. H., Kleeman C.R. :* Clinical Disorders of fluid and electrolyte metabolism. McGraw Hill, 1962 ; 39. *Mignon F., Leroux-Robert C., Richet G. :* Rev. Prat. 1969, 19, 1 679 ; 40. *Oliver J. :* The morphological aspects of renal didease. In Black D.A.K., Renal Disease, 1962 ; 41. *Oliver J., McDowell M., Tracy A. :* J. Clin. Invest., 1951, 14, 9, 473 ; 42. *Proca E. :* Insuficienţa renală acută. Edit. Med., Buc., 1968 ; 43. *Rapoport A. :* New Engl. J. Med., 1960, 263, 1 159 ; 44. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson C-ie, 1961 ; 45. *Saisy R. :* Vie Méd., 1973/4, 33, 4 093 ; 46. *Sims E. A. H., Goldberg H. I., Kelly J. R., Sisco B. :* J. Lab. Clin. Med., 1959, 54, 440 ; 47. *Smith H. W.* The kdney ; structure and function in health and disease. Oxford Univ., Press, 1951 ; 48, *Smith H. W. :* Daiser Found. Med. Bull., 1958, 6, 18 ; 49. *Swan R. C., Merril J. :* Medicine, 1953, 32, 215 ; 50. *Schreiner G. E. :* Uremia. Thomas Comp. Springfield 1961 ; 50 b. *Schück O. :* Nephrologie

für den praktischen Arzt. VEB, Berlin, 1968 ; 51. *Sullivan L. P., Wilde W. S., Malvin R.L.:* Am. J. Physiol, 1960, 198, 244 ; 52. *Traeger J., Zech P. Servonnat F. et Coll. :* Rev. Lyonnaise de Méd., 1966, XV, 14, 7 ; 53. *Vergoz D. :* Presse Med., 1971, 79, 431 ; 54. *Trueta J., Barclay A. E., Daniel P.M. and Cow. :* Studies on renal circulation. Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1947, p. 187 ; 55. *Zech P. :* Les insuffisances rénales aiguës médicales. Thèse, Lyon, 1964 ; 56. *Zech P., Bernard M., Duchizean R. et coll. :* J. Urol., Néphr., 1972, 78, 337 ; 57. *Zech P., Traeger J. :* Rev. Prat., 1969, 19, 1 622 ; 58. *Zech P. :* Gazette Med. France, 1967, 31, 6 013 ; 59. *Zosin C. :* Actualităţi de patologie renală. Edit. Medicală, Buc., 1958.

D. INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ

Insuficienţa renală cronică se caracterizează prin scăderea capacităţii excretorii renale şi tulburarea funcţiei de homeostazie a mediului intern, tulburare instalată lent în urma scoaterii din funcţie a unui număr mare de nefroni prin procese patologice renale.

Distrugerea progresivă a parenchimului renal în cursul diferitelor nefropatii cronice determină apariţia unei insuficienţe renale caracterizată printr-un complex de tulburări funcţionale, care sînt aceleaşi indiferent de lezionarea primară. Tulburările funcţionale privesc mai ales eliminarea substanţelor azotate, puterea de concentrare şi de diluţie a rinichiului, echilibrul hidro-electrolitic şi acido-bazic şi metabolismul fosfo-calcic.

În ultimele decenii, această complexă stare patologică a făcut obiectul unui interes deosebit datorită introducerii în practica medicală a unor metode terapeutice eficiente, care pot asigura supravieţuirea îndelungată chiar şi a indivizilor ce şi-au pierdut întreaga lor funcţie renală. Aceste metode sînt : hemodializa interativă şi transplantarea renală. Ele au schimbat radical prognosticul insuficienţei renale cronice.

Mortalitatea prin insuficienţă renală cronică este destul de importantă : în Franţa ea se ridică la 120 decese la un milion de locuitori, iar în Statele Unite, decesul prin insuficienţă renală cronică se înregistrează la 114 dintr-un milion de locuitori (50). Jumătate din acest număr de bolnavi, adică 50—60 pentru un milion de locuitori, ar putea beneficia de hemodializa interativă şi (sau) de transplantarea renală.

Anatomie patologică

După Oliver (103), suportul tulburărilor funcţionale îl formează următoarele leziuni histologice :

a) *leziuni de fibroză* cu reducerea calibrului capilarelor glomerulare, dispariţia glomerulului, leziuni arteriolare cu acumulare de grăsimi, depozite ateromatoase, îngroşarea lor etc. Toate aceste lezionări determină o diminuare a funcţiei de filtrare renală.

b) *atrofii glomerulare* alături de segmente tubulare normale sau chiar hipertrofiate (un dezechilibru funcţional glomerulo-tubular : glomerulo-tubular imbalance).

c) *leziuni extinse la nivelul ansei lui Henle* constînd din deformări, variaţii de calibru şi îngroşări.

d) *leziuni asemănătoare celor de mai sus* şi la nivelul canalelor colectoare.

Aceste din urmă două lezionări renale sînt incriminate în tulburarea funcţiei de concentrare renală, foarte mult interesată în insuficienţa renală cronică.

După Oliver, fiecare nefron este lezionat diferit şi gradul unei insuficienţe renale cronice depinde de suma funcţionalităţii patologice a diferitelor sute de mii de nefroni. Tot acelaşi autor, care-şi bazează ipotezele pe microdisecţie, afirmă că nefronii supravieţuitori sînt sediul unor leziuni neregulate, răspunzătoare de o heterogenitate funcţională. După teoria lui Oliver, ar rezulta că tehnicile de explorare funcţională pentru măsurarea unor parametri, cum ar fi de exemplu, fluxul sanguin renal, prin metoda clearance-urilor, sînt, în aceste cazuri, pline de erori.

În contrast cu cele de mai sus, teoria nefronului intact susţinută de Bricker, Morrin şi Kine (12), de Platt, Merrill şi Straus (106) (107), bazată pe studiile funcţionale ale rinichiului în nefropatiile unilaterale experimentale, susţine că nefronii restanţi sînt intacţi din punct de vedere morfo-funcţional. Desordinile funcţionale observate nu sînt anarhice, ci mai mult, stereotipice. Ele traduc adaptarea nefronilor sănătoşi restanţi la noua situaţie creată prin numărul lor redus, adică excreţia încărcărilor osmotice pentru nefron, crescută, realizînd aşa-zisa diureză osmotică. Următoarele fapte vin în sprijinul *teoriei nefronului intact* (Bricker, 1962) :

— absenţa glicozuriei în insuficienţele renale cronice,

— capacitatea bolnavilor cu insuficienţă renală cronică de a conserva patrimoniul de Na, cînd sînt supuşi la dietă săracă în sodiu,

— capacitatea rinichiului de a dilua urina (prin testarea apei libere),

— capacitatea de concentrare a urinei exprimată în $Tc H_2O/FG$, în insuficienţele renale cu o filtraţie glomerulară (FG) mai mare de 60 ml/mm,

— identitatea valorilor Tm ale acidului paraaminohipuric, glucozei şi fosfaţilor, dacă se exprimă pentru unitatea de filtrare glomerulară.

Cum se explică potrivit acestei teorii deficienţele funcţionale din insuficienţa renală cronică ?

— acumularea produşilor de dejecţie azotată s-ar datora diminuării suprafeţei filtrante prin distrucţia de nefroni şi insuficienţa compensării ei de către nefronii reziduali,

— reducerea puterii de concentraţie şi de diluţie se explică prin faptul că în condiţii de încărcare osmotică, atît mecanismul de reabsorbţie a solviţilor în absenţa hormonului antidiuretic (diluarea urinei), cît şi reabsorbţia apei la nivelul canalului colector (concentrarea urinei) sînt diminuate, cînd prin nefroni trece o cantitate de lichid cu viteză mare,

— tendinţa de pierdere de apă şi sare, mai ales în faza hipostenurică a insuficienţei renale, se datoreşte tranzitului prin nefroni a unei cantităţi mari de lichid cu mare viteză.

Critica teoriei „nefronului intact"

Teoria este unilaterală şi nu poate explica toate tulburările din insuficienţa renală cronică. Ea nu poate explica, de asemenea, pierderile de Na la bolnavii cu pielonefrită, chiar înainte de reducerea suprafeţei filtrante, ca şi reţinerile importante de sodiu (7). Această teorie nu explică plauzibil apariţia acidozei din insuficienţa renală cronică care se datoreşte în mod normal, incapacităţii celulei tubulare de a răspunde la încărcarea cu un agent acidifiant, prin creşterea importantă a secreţiei de amoniac şi a aciditătii titrabile.

Această ipoteză nu poate elucida mecanismele care tulbură metabolismul hidro-electrolitic mai frecvent în pielonefrita cronică, hidronefroză, rinichiul polichistic etc., afecţiuni unde procesul lezional se propagă ascendent de la calice la cortex.

În timp ce în glomerulonefritele cronice şi în nefroangioscleroze fenomenele fiziopatologice se acordă cu ipoteza nefronului intact a lui Bricker, în alte nefropatii şi îndeosebi în pielonefritele cronice şi polichistoze, în care există o atingere preferenţială a unor funcţii tubulare, cum ar fi secreţia de ioni de H^+, diluţia-concentrarea, reabsorbţia de sodiu etc., prevalează ipoteza unei predominanţe la nivelul acestor nefroni restanţi, a unor leziuni renale.

Eclectic, putem admite că în insuficienţa renală cronică, noxa lezională distruge o cotă mare de nefroni, însă, în acelaşi timp, ea modifică morfo-funcţional nefronii reziduali. Rezultatul final al acestor modificări este o insuficienţă renală progresivă, care cuprinde toate aspectele funcţionale ale rinichiului (filtraţie, reabsorbţie, secreţie tubulară) devenind, în cele din urmă, independentă de forma specifică a maladiei renale care a provocat-o.

Etiopatogenie

Insuficienţa renală cronică poate fi determinată de numeroase nefropatii sau boli cu interesare renală (23) :

a) *Boli glomerulare inflamatorii :* glomerulonefrita cronică cu sau fără sindrom nefrotic ; nefropatia din lupusul eritematos diseminat.

b) *Boli infecţioase cu localizare renală :* pielonefrita cronică ; tuberculoza renală.

c) *Boli vasculare cu localizare renală :* nefroscleroza arteriosclerotică ; hipertensiunea arterială malignă ; periarterita nodoasă.

d) *Anomalii structurale şi leziuni tubulare :* rinichiul polichistic ; rinichiul hipoplazic ; sindromul Fanconi ; acidoza tubulară renală.

e) *Bolile obstructive ale căilor urinare :* hipertrofia de prostată ; anomaliile colului vezical sau ale uretrei ; calculoza ureterală bilaterală.

f) *Bolile metabolice cu interesare renală :* diabetul zaharat, guta, amiloidoza, hiperparatiroidismul.

După cum se vede foarte bine din tabelul de mai sus, bolile din primul grup, adică nefropatiile inflamatorii glomerulare, în care primul element interesat al nefronului este glomerulul, au fost multă vreme socotite că determină cele mai numeroase cazuri de insuficienţă renală cronică.

Cercetările ulterioare ale lui J. Brod (10 b) au arătat însă că afecţiunile care pot produce această deficienţă funcţională sînt bolile infecţioase cu localizare renală, în frunte cu pielonefrita cronică. După cum se ştie, pielonefritele sînt procese infecţioase renale ce lezionează rinichiul în mod insidios şi progresiv, manifestîndu-se printr-o simptomatologie săracă şi necaracteristică (absenţa febrei, piurie absentă sau intermitentă). Lezionările interstiţiale extinse de la tub la glomerul şi de la zona medulară la cea corticală, determină insuficienţe renale cronice, care pot fi decelate într-un stadiu cînd terapeutica actuală nu poate interveni decît foarte puţin, datorită caracterului lor evolutiv lent şi imprevizibil.

Bolile vasculare cu localizare renală şi în special lezionarea arteriolelor şi a capilarelor glomerulare sînt capabile să producă insuficienţe renale cronice. În grupul acestor boli intră nefroscleroza de origine arteriosclerotică, hipertensiunea arterială esenţială secundară sau necroza fibrinoidă a arteriolelor renale (hipertensiunea malignă), bolile colagenului, care ating vasele cum ar fi periarterita nodoasă şi lupusul eritematos diseminat.

Al patrulea grup de boli care pot provoca o insuficienţă renală cronică sînt cele obstructive ale căilor urinare ca : hipertrofia de prostată, anomalia colului vezicii sau a uretrei, calculoza ureterală etc. Acestea provoacă stază urinară cronică în căile urinare şi încetinesc fluxul în canalele colectoare şi lumenul tubular (retrostază). Trebuie de subliniat că procesele infecţioase cronice favorizate de stază, în afară de staza însăşi, sînt cauzele cele mai importante care determină apariţia insuficienţei renale cronice prin leziunile interstiţiale şi distrucţia parenchimului renal pe care le provoacă.

Insuficienţa renală cronică mai poate fi cauzată de diferite afecţiuni renale congenitale şi metabolice. De exemplu, excreţia tubulară excesivă de acid uric şi de calciu poate duce la apariţia unui proces interstiţial de genul pielonefritei cronice. Fenomene similare pot fi de asemeni întîlnite în hiperparatiroidism şi unele tubulopatii congenitale. În nefropatia prin deficit de K (127) (128), pierderea enormă de potasiu cauzează leziuni anatomice şi funcţionale la nivelul tubului, instaurarea unei pielonefrite şi ulterior, apariţia unei insuficienţe renale cronice. Dacă boala progresează, leziunile anatomice primare tind să se extindă la întreg nefronul şi deficitul funcţional devine general. În această fază, apar simptome grave de insuficienţă funcţională, care sînt cunoscute sub denumirea de sindrom uremic. În acest moment nu se poate preciza geneza primitivă a insuficienţei renale, deoarece evoluţia clinică este identică, oricare ar fi fost maladia care a provocat-o, leziunile fiind atît de grave şi de extinse, încît împiedică orice fel de clasificare etiologică. Acest fapt nu trebuie să împiedice medicul de a încerca să stabilească cauzele care au determinat apariţia unei insuficienţe renale cronice, deoarece nu totdeauna, evoluţia este cu totul ireversibilă sau cu mers progresiv. Multe insuficienţe renale cronice au o geneză pielonefritică sau obstructivă şi în aceste forme, un diagnostic precoce şi administrarea adecvată de antibiotice şi alte măsuri terapeutice permit ameliorarea unei funcţii renale deja compromise. Acelaşi raţionament poate fi aplicat şi pentru insuficienţa renală cronică cauzată de obstacole situate de-a lungul căilor urinare. Eliminarea unui asemenea obstacol permite deseori, ameliorarea insuficienţei renale. În sfîrşit, o oarecare ameliorare clinică şi un efect sigur de întîrziere a evoluţiei sindromului uremic poate fi obţinut, în unele cazuri, de terapia cortizonică în nefropatii cu etiologie colagenozică.

Insuficienţa renală apare cînd 60—70% din nefroni îşi pierd capacitatea lor funcţională. Afecţiunile incriminate în producerea unei insuficienţe renale cronice pot influenţa funcţia renală prin 3 mecanisme deosebite :

a) prin tulburarea afluxului de sînge la nivelul parenchimului renal (nefroscleroză, colagenoză),

b) prin lezionarea structurii nefronului în sens descendent de la glomerul spre tub (glomerulonefrita, glomeruloscleroza diabetică sau amiloidică),

c) prin lezionarea structurii nefronului în sens ascendent, de la tub spre interstiţiu şi glomerul, cum ar fi de exemplu : pielonefritele, anomaliile congenitale, bolile metabolice, care dau hiperruricurie, hipercalciurie, deficit corporal de K etc.

Următoarele *mecanisme patogenice* sînt răspunzătoare de tulburările funcţionale ce apar în cursul insuficienţei renale cronice (Black, 1962) :

a) *Distrugerea nefronilor*

1. Condiţiile deosebite de diureză osmotică de la nivelul nefronilor reziduali funcţionanţi determină reducerea capacităţii de concentrare a rinichiului, poliurie şi o pierdere importantă de Na şi K.

2. Prin această distrugere se produce o carenţă a substratului tubular pentru K şi a substratului pentru formarea de ioni de amoniu.

3. Se produce de asemenea şi o carenţă a substratului tubular pentru producerea de ioni de H^+ din metabolismul CO_2 în prezenţa anhidrazei carbonice.

b) *Diminuarea suprafeţei filtrante* determină o acumulare de produşi rezultaţi din metabolismul azotat şi o retenţie importantă de anioni, care contribuie la apariţia acidozei.

c) *Lezionarea morfologică şi funcţională a sistemului tubular* duce la :

1. Reducerea capacităţii de secreţie activă a produşilor rezultaţi din metabolism şi a substanţelor străine care pătrund în sînge.

2. Reducerea capacităţii de producere a ionilor de NH_4 şi deci tendinţă de acidoză.

3. Reducerea capacităţii de secreţie a ionilor de H^+, care şi ea duce la acidoză.

4. Tulburarea mecanismului de reabsorbţie a apei, K, Na (defect de concentrare a urinei, salt losing nephritis).

d) *Reducerea hipertonicităţii* medulare are ca efect tulburarea mecanismului de concentrare a urinei.

Fiziopatologia insuficienţei renale cronice

Unitatea anatomică şi funcţională renală este nefronul, constituit dintr-un glomerul, răspunzător de filtraţia glomerulară şi dintr-un tub ce transformă acest ultrafiltrat plasmatic, în urina definitivă prin reabsorbţie şi secreţie. În stare normală, există un raport destul de fix între fluxul sanguin şi filtraţia glomerulară. Mai mult decît atît, funcţiile glomerulare şi tubulare sînt în armonie una cu alta, realizînd aşa-numitul echilibru glomerulo-tubular. Reducerea unei mase importante de nefroni şi lezionarea posibilă a unor structuri aparţinînd nefronilor restanţi, determină importante tulburări funcţionale ce progresează treptat, conturînd mai devreme sau mai tîrziu, tabloul specific al insuficienţei renale cronice.

1. Tulburarea funcţiei excretorii a rinichiului

Reducerea suprafeţei filtrante glomerulare determină diminuarea în filtrat a numeroşi produşi metabolici printre care cei mai importanţi sînt *ureea* şi *creatinina*. Pînă la o anumită limită, creşterea în plasmă a acestor substanţe facilitează eliminarea lor prin filtratul glomerular şi menţinerea lor la o valoare relativ normală în sînge. O reducere ulterioară a suprafeţei filtrante micşorează această eliminare şi determină acumularea lor în sînge. Pentru acest motiv, valoarea în sînge a ureei, a creatininei şi a acidului uric poate reflecta cu destulă fidelitate gradul de deficienţă renală. Se poate sublinia încă mai mult, că creatinina, din acest punct de vedere este mai direct conexată de deficitul filtraţiei glomerulare, decît valoarea ureei sanguine.

Fenomenele de mai sus sînt valabile şi pentru substanţele străine introduse în organism şi excretate numai pe cale renală cum ar fi sulfamidele, unele antibiotice, bromurile, hipotensivele etc. Din această cauză, administrarea acestora trebuie făcută cu destulă prudenţă la bolnavii cu deficit de filtrare, din cauza riscului de acumulare a lor în organism.

2. Tulburarea funcţiei de reglare a echilibrului acido-bazic şi hidro-electrolitic

Starea de diureză osmotică în care lucrează nefronii reziduali, deşi nu reprezintă cauza unică a tulburării funcţiei de omeostazie a rinichiului, totuşi este unul dintre cele mai importante mecanisme, care poate explica aceste perturbări. Încărcarea osmotică este determinată de toate dejecţiile metabolice şi îndeosebi de uree. Ea determină de-a lungul lumenului tubular un tranzit accelerat, care facilitează diminuarea hiperosmozei medulare şi a presiunii osmotice a urinei şi creşterea excreţiei de apă, sodiu şi potasiu. Trebuie de subliniat că în fazele terminale ale uremiei, eliminarea potasiului este, din contra, scăzută.

Echilibrul hidro-electrolitic este menţinut pînă în stadiile cele mai avansate de insuficienţă renală. Astfel, bolnavii cu insuficienţă

renală cronică conservă timp îndelungat capacitatea de a menține constant lichidele, chiar dacă urmează o dietă liberă și necontrolată. Acest fapt constituie argumentul cel mai valoros în favoarea teoriei care admite că rinichiul insuficient nu prezintă tulburări complete a mecanismelor de concentrare și de diluție urinară. Bolnavul uremic are multă vreme posibilitatea de a excreta sodiul în raport cu aportul și cu necesitățile organismului. El conservă de asemeni și capacitatea de a modifica volumul urinar în raport cu variațiile aportului hidric și independent de încărcarea lui cu solviți ce trebuie eliminați prin urină.

În ceea ce privește metabolismul apei și al sodiului, incapacitatea tubului renal de a modifica în mod rapid gradul de reabsorbție tubulară, facilitează instaurarea unui bilanț negativ, cînd aportul nu este adecvat necesităților. Acesta duce la micșorarea volumului plasmatic cu consecințe agravante asupra debitului de filtrație existent anterior. Numai foarte tîrziu, încărcarea glomerulară redusă de sodiu (din filtratul glomerular) care este consecința directă a deficitului de filtrare, atenuează pierderea acestui electrolit și deshidratarea organismului.

Cum s-a mai arătat și cu altă ocazie, în insuficiențele renale cronice din pielonefritele cronice și în procesele infecțioase care lezionează structura renală în sens ascendent de la tubi la glomeruli, sau de la medulară la corticală, există un deficit a capacității de concentrare a rinichiului (10 b) (74), cu tendință la pierdere de sodiu. Acest fapt demonstrează că în afară de fenomenele de diureză osmotică, în aceste circumstanțe, mai survine și o leziune tubulară specifică. Aceeași fragilitate și instabilitate la diferiți factori perturbanți este valabilă și pentru metabolismul potasiului.

În insuficiența renală cronică, concentrarea potasiului în sectorul extracelular se menține multă vreme normală. Nefronii reziduali funcționanți (bineînțeles în număr redus) sînt capabili să suplinească întreaga cantitate de potasiu care este eliminată de întreaga populație de nefroni. Acest fapt înseamnă că dacă filtrația glomerulară se reduce cu 10% din capacitatea normală, fiecare nefron este capabil să elimine o cantitate de K de 10 ori mai mare decît cea normală. Faptul că în faza poliurică a insuficienței renale, excreția de K poate fi foarte mult crescută, cu negativarea bilanțului acestui cation, ne obligă să admitem că în insuficiența renală cronică, în afară de creșterea secreției tubulare a fiecărui nefron, există și o reducere a reabsorbției tubulare, legată probabil de diureza osmotică.

Dacă se admite ipoteza că în condițiile normale de funcționare, se produce o resorbție completă tubulară de K filtrat, trebuie să acceptăm de asemenea că în rinichiul insuficient, această reabsorbție

este incompletă din cauza tranzitului accelerat al urinei la nivelul tubului proximal sau din cauza deficienței tubulare specifice.

În faza poliurică a insuficienței renale, secreția tubulară de potasiu poate fi crescută atît din cauza unui hiperaldosteronism secundar (datorat excreției anormale de Na și apă prin mecanisme osmotice), cît și din cauza eliminării crescute de renină, atunci cînd există concomitent și o hipertensiune arterială marcată (Stanbury și Mahler) (128). În sfîrșit, nu trebuie uitat că o creștere importantă a excreției de K s-ar putea produce în insuficiența renală cronică, printr-o reducere importantă a secreției tubulare de ioni de hidrogen (Wrong) (138). Este, de altfel, cunoscut faptul că în toate circumstanțele în care schimbul tubular de $H^+ \leftrightarrows Na^+$ este blocat, se mărește schimbul $K^+ \leftrightarrows Na^+$ și deci, secreția tubulară de K. Dacă se produce o deficiență renală importantă, orice aport exogen crescut de K, din cauza unei deficiențe excretorii, poate provoca o acumulare periculoasă în lichidul extracelular a acestui cation (135).

În faza terminală a unei uremii, această acumulare periculoasă poate să apară după un aport normal de electrolit. Este foarte probabil că în această fază, reducerea populației de nefroni reziduali ia o asemenea proporție încît determină ca nici cota normală de potasiu să nu poată fi eliminată. Creșterea kaliemiei se datorește în cea mai mare parte, trecerii electrolitului din sectorul intracelular în cel extracelular.

În faza finală a insuficienței renale cronice, este profund tulburat și metabolismul fosfo-calcic. Diminuarea excreției urinare de anion fosfat este determinată de o reducere a filtrației glomerulare. Hiperfosfatemia apare însă numai atunci cînd filtrația glomerulară se reduce mai mult de 80%, deoarece deficitele mai mici ale filtrării sînt contrabalansate de reducerea reabsorbției tubulare de P (43).

Deficitul filtratoriu nu poate însă, nici chiar în formele cele mai grave de insuficiență renală, să determine o acumulare sporită de calciu în plasmă, deoarece 98% din calciul filtrat este în mod normal reabsorbit, ceea ce permite rinichiului să corijeze, pînă în fazele terminale ale bolii, filtrația redusă a acestui cation. Hipocalcemia din insuficiența renală cronică se datorește hiperfosfatemiei (raporturi de reciprocitate între valorile plasmatice ale P și Ca) (83) (95).

Cantitatea de calciu excretat prin urină este totdeauna redusă și, de asemenea, diminuată este și absorbția intestinală a acestui cation. Se pare că reducerea absorbției intestinale de calciu se datorește și în insuficiența renală, unei substanțe cu proprietate anti-

vitaminică D (19). Dacă hipocalcemia se prelungește, ea poate stimula cronic paratiroidele determinînd apariția unui hiperparatiroidism secundar. Și în aceste circumstanțe, calciul plasmatic nu depășește valorile normale. Pentru acest motiv, determinarea calciului plasmatic constituie un test util pentru diferențierea hiperparatiroidismului primar de cel secundar (renal).

Tulburările echilibrului acido-bazic sînt întîlnite totdeauna în insuficiența renală cronică. Acidoza metabolică reprezintă tulburarea cea mai constantă. Ea nu se datorește atît acumulării de anioni anorganici (fosfați, sulfați) și organici în sînge, ci mai ales unui defect de secreție a ionilor de hidrogen de la nivelul lumenului tubular. În insuficiența renală cronică, mecanismul de acidificare al urinii este tulburat în 2 moduri : a) *unul constă din reducerea producerii de ioni de* NH_4^+ (65) strîns legată de valoarea sau de gradul deficitului filtratoriu (139). Se știe că independent de leziunile specifice întîlnite în acidoza tubulară (în care este deficitară mai ales producerea acidității titrabile și mai puțin aceea de amoniogeneză), cauza tulburării funcționale de mai sus s-ar datora reducerii substratului tubular, care produce NH_4^+ și micșorarea disponibilității de glutamină (consecința diminuării fluxului plasmatic renal) (20) ; b) *al doilea mecanism se datorește faptului că în insuficiența renală cronică cu deficit filtratoriu mare* este tulburat și mecanismul de acidifiere, care constă în transformarea fosfatului monobazic în fosfat bibazic (din lumenul tubular) din cauza diminuării filtrației de fosfați. Rezultă așadar, că atît reducerea formării de NH_4 cît și diminuarea tamponării ionilor de hidrogen de către fosfați limitează producerea de ioni de hidrogen din partea epiteliului tubular, chiar dacă acesta nu este specific lezionat, deoarece o secreție normală de H^+, în atare circumstanțe, ar induce un gradient de concentrație hidrogenionică și o diminuare excesivă a pH-ului urinar, incompatibilă cu capacitatea mecanismului fiziologic.

Pentru aceste motive, în insuficiența renală cronică se produce micșorarea pH-ului urinar, chiar și atunci cînd se secretă cantități mici de ioni de hidrogen. Astfel se explică de ce apare acidoza sanguină cînd urinele sînt deja acide, iar pH-ul urinar poate coborî pînă la valori de 5,5 după testul de încărcare acidifiantă (139). Trebuie, în sfîrșit, de arătat că reducerea secreției de ioni de hidrogen în lumenul tubular ar putea fi determinată și de diminuarea numărului de nefroni funcționanți, care micșorează substratul tubular, ce în prezența carboanhidrazei ia parte la producerea de ioni de hidrogen din CO_2 metabolic și din apă (Rosenheim și Ross) (113).

3. Tulburările funcției reglatorii a presiunii arteriale în insuficiența renală cronică

Din datele ce se cunosc pînă în prezent, lezionarea parenchimului renal poate provoca creșteri ale tensiunii arteriale prin două mecanisme principale :

a) *Prin activarea unui principiu vasopresiv, renina,* și

b) *Prin incapacitatea rinichiului bolnav de a neutraliza un principiu vasopresor,* produs undeva în organism, sau prin *inabilitatea lui de a produce un hormon cu acțiune antihipertensivă.*

Pînă nu demult, importanță mare i se acorda primului din cele două mecanisme. Se credea că leziunile renale, care provocau hipertensiunea arterială determinau tulburări ale dinamicei circulatorii intra-renale (modificări ale calibrului arteriolelor glomerulare), care stimulau secreția de renină de către „stretch-receptors" aparatului juxtaglomerular. Această substanță ar declanșa creșterea tensiunii arteriale sistemice fie printr-o acțiune directă, exercitată asupra tonusului arteriolar, fie indirect, printr-un efect stimulant asupra secreției de aldosteron, care ar facilita retenția de sodiu în organism (și hipervolemie).

Experiențe recente au arătat că în majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială de cauză renală, nu există creșteri corespunzătoare ale valorilor circulante de renină și de aldosteron. În prezent, se admite din ce în ce mai mult ipoteza, care încă nu este suficient de verificată experimental, că în majoritatea cazurilor, leziunile parenchimatoase sau vasculare renale (nefroscleroza) determină o stare hipertensivă deoarece se interferează cu mecanismul de neutralizare (distrucție metabolică) a unui principiu vasopresor, care ajunge la rinichi prin sîngele circulant. Demonstrația clinică a unui atare mecanism a fost făcută de Merrill (94) pe rinichii transplantați : transplantarea unui rinichi sănătos la un bolnav cu insuficiență renală cronică, căruia i se extirpaseră rinichii bolnavi, a provocat o regresiune completă a stării hipertensive (101).

Există o singură formă de hipertensiune experimentală umană în care o creștere mare de renină poate determina apariția rapidă a hipertensiunii : stenoza monolaterală a arterei renale la om și echivalentul său experimental, rinichiul lui Goldblatt, prin ligatura arterei renale. Este foarte probabil că în această situație reducerea fluxului sanguin în arteriola glomerulului și deci la nivelul aparatului juxtaglomerular, să stimuleze destul de mult, cel puțin la început, secreția de renină și de aldosteron, care în cele din urmă, duc la instaurarea hipertensiunii arteriale.

Un alt tip de hipertensiune arterială ar fi cea renală sau endocrină în care se găsesc, de obicei, valori crescute de renină sau de al-

dosteron în circulație (79) (73), așa-numitul tip de hipertensiune „accelerată" sau „malignă". Acest fapt a determinat pe Masson (89) să emită ipoteza că o secreție bruscă de renină, din motive încă necunoscute poate avea importanță deosebită în determinarea unei agravări rapide a unei hipertensiuni de orice natură, hipertensiune ce se numește astăzi accelerată sau malignă. O asemenea hipertensiune a putut fi provocată de către Masson și colaboratorii la șoareci, prin administrare de angiotensină și de dezoxicorticosteron, la care s-a adăugat concomitent și o dietă bogată în sare.

4. Tulburările funcției eritropoetice a rinichiului în insuficiența renală cronică

Rinichiul constituie sursa principală de eritropoetină. Pentru secreția acestui hormon, el are nevoie de un stimul, care în cazul de față este hipoxia. Pentru acest motiv, în anemiile prin hipofuncție sau aplazie medulară, această activitate este foarte crescută, în timp ce în anemiile din insuficiență renală cronică, din contra, ea este redusă. Reducerea se datorește lezionării rinichiului, care nu poate răspunde la stimulul esențial hipoxemic. Din această cauză, anemiile din cursul insuficienței renale cronice sînt deosebit de greu de tratat.

Simptomatologia și evoluția clinică a insuficienței renale cronice

A. Manifestările clinice din cursul sindromului uremic

Semnele clinice și biologice ale insuficienței renale cronice sînt în raport cu două feluri de dezordini : *unele sînt determinate de diminuarea progresivă a numărului de nefroni activi,* iar altele sînt legate de *complicațiile insuficienței renale,* cum ar fi mai ales hipertensiunea arterială și atingerile cardiace, sau afectările extra-renale provocate de o boală generală.

În evoluția unei insuficiențe renale cronice există două faze : *o fază latentă* a insuficienței renale cronice și *una manifestă.*

FAZA LATENTĂ este complet sau aproape complet asimptomatică și existența procesului morbid poate fi probată numai printr-o exploatare minuțioasă clinică, funcțională și experimentală. Deseori, în timpul acestei faze, diagnosticul se face numai întîmplător, cu ocazia unor tulburări urinare, a unei hipertensiuni arteriale, a unei simptomatologii uremigene, a unei nicturii neexplicate, pe baza condițiilor cardio-circulatorii sau din cauza unei poliurii cu urini palide. Cîteodată, mai ales atunci cînd nu există valori prea ridicate ale tensiunii arteriale, bolnavii pot atinge azotemii de 2—3‰, pînă să apară semne nespecifice care-l determină să consulte medicul (astenie, anorexie, anemie etc.). După această fază

asimptomatică care se poate numi și *fază de adaptabilitate funcțională redusă sau de rezervă funcțională redusă* (Dimitriu și Beroniade), urmează adesea, mai ales în cazurile cu distrucție parenchimatoasă renală evidentă, faza a doua, care se poate denumi și *faza de insuficiență funcțională manifestă.*

FAZA MANIFESTĂ a insuficienței renale cronice se caracterizează printr-o compromitere a tuturor indicilor funcționali renali. În această fază, nu este absolut necesar ca toate tulburările metabolice pe care le comportă insuficiența renală cronică să existe.

În general, în această fază, o perioadă de timp oarecare, se observă o fluctuație ciclică a semnelor clinice și funcționale ale insuficienței renale. Echilibrul atît de instabil ce caracterizează această fază poate fi rupt prin deteriorarea bruscă, însă totdeauna reversibilă, a funcției renale provocată de un factor complicant extra-renal sau de reacutizări ciclice, ce caracterizează evoluția inexorabil progresivă a proceselor morbide renale responsabile de insuficiența renală.

Cadrul clinic complex și critic al acestor pusee de marcant deficit funcțional, care devine inevitabil în faza terminală a insuficienței renale cronice, *se numește sindrom uremic.* El se caracterizează, în afară de prezența unor tulburări importante metabolice, de existența unor simptome subiective și obiective determinate de suferința a numeroase aparate și sisteme ale organismului.

În cele ce urmează, se vor descrie mai întîi simptomele clinice și apoi tulburările metabolice caracteristice insuficienței renale cronice.

1. *Simptomele cardio-vasculare*

Hipertensiunea arterială este un simptom aproape constant al insuficienței renale cronice. Ea se observă în toate nefroangiosclerozele și bineînțeles aproape în toate nefropatiile glomerulare, în majoritatea polichistozelor și în circa 50% din nefropatiile interstițiale. Ea se datorește unei deficiențe funcționale renale sau unor alterații ale arteriolelor glomerulare sau a arterelor interlobulare. Hipertensiunea arterială poate rămîne fără simptomatologie evidentă dacă se menține în limite moderate și poate constitui chiar o compensare a deficitului filtratoriu prin creșterea vis-a-tergo-ului sîngelui care ajunge la capilarele glomerulare. Peste unele valori și în deosebi, atunci cînd există semne de suferință miocardică, ea poate agrava în mod evident, tabloul clinic al sindromului uremic producînd două feluri de complicații : a) *decompensarea cardio-circulatorie* și b) *tulburări vasculare difuze.*

În cursul insuficienței renale cronice, este evidentă influența negativă pe care o exercită asupra rinichiului o decompensare cardio-circulatorie. Decompensarea cardiacă determină creșterea presiunii venoase, vasoconstricție renală reversibilă și leziuni vasculare la nivelul vaselor renale, care produc reducerea fluxului plasmatic renal și accentuarea deficitului filtratoriu. În afară de aceasta, subsistă permanent riscul apariției unui edem pulmonar acut, mai ales la bolnavii care sînt supuși unei terapii intense hidrice cu soluții electrolitice pe cale intravenoasă. Tulburările cardiace datorită hipertensiunii arteriale devin mai grave și datorită suferinței cronice a celulei miocardice cauzată de existența tulburărilor metabolice și a anemiei, prezente totdeauna în insuficiența renală. În acest sens, trebuiesc subliniate efectele nocive exercitate de hipokaliemie, de hipermagneziemie și de acidoza metabolică, asupra fibrei musculare.

Altă consecință importantă a hipertensiunii arteriale este instaurarea leziunilor vasculare difuze, care la nivelul rinichiului, interesează arteriolele producîndu-le ocluzie ce duce treptat la ischemia țesutului renal și distrucția unei părți din nefronii încă funcționanți. La rîndul său, ischemia agravează hipertensiunea și creează un cerc vicios, care duce la precipitarea evoluției tabloului uremic.

Strîns legate de leziunile vasculare ale hipertensiunii sînt, în afară de accidentele cerebrale (hemoragii sau tromboze), modificările fundului de ochi, encefalopatia hipertensivă (descrise la capitolul simptomelor neurologice).

În unele cazuri, hipertensiunea poate suferi o agravare bruscă, luînd aspectul unei evoluții „accelerate" sau „maligne". În aceste cazuri, ar putea interveni cercul vicios, leziunile renale agravează hipertensiunea, care la rîndul ei ar agrava leziunile renale, sau după părerea lui Masson (89), prin declanșarea mecanismului umoral de hipersecreție de renină și de aldosteron.

Leziunile vasculare produse de hipertensiunea arterială malignă (îngroșarea intimei și necroza peretelui arterelor interlobulare, ocluzia arteriolelor din cauza proliferării subintimale și în consecință, atrofie glomerulară), produc o distrucție rapidă de parenchim renal și precipită cadrul comei uremice.

Pericardita fibrinoasă reprezintă alt simptom cardiologic, care apare în faza ultimă a insuficienței renale cronice, contemporan, în general, cu un sindrom de hiperhidratare globală favorizată de precipitări la nivelul seroaselor, a fosfaților de calciu. Pericardita este aseptică și de obicei, nu produce durere. Apariția ei este de rău augur și după Wacker și Merrill (134), din momentul apariției și pînă la deces, ar fi, în medie o perioadă de numai 10 zile interval. Epanșamentele pericardice pot regresa grație epurației extra-renale, însă ședințele repetate de hemodializă prezintă riscul de a le transforma, din cauza heparinizării obligatorii în pericardite hemoragice cu risc de „tamponadă".

2. *Simptomele neurologice*

Supraviețuirea îndelungată a bolnavilor cu insuficiență renală cronică, datorită mijloacelor moderne de tratament, determină apariția mai frecventă a complicațiilor sistemului nervos central și periferic, legate de lezionarea renală însăși. Aceste manifestări neurologice nu sînt determinate numai de factorii toxici produși de enorma cantitate de substanțe provenite din metabolismul ureic, ci și de factori pur vasculari, de factori dietetici, carențiali și chiar de factori terapeutici.

Cefaleea, astenia profundă și oboseala apar precoce și persistă și în fazele avansate ale bolii. Bolnavul devine adesea torpid, somnolent și confuz în timpul zilei, iar noaptea prezintă insomnie și neliniște. Treptat, el își pierde cunoștința intrînd într-o stare comatoasă, care este caracteristică fazei terminale a sindromului uremic. Unii bolnavi pot totuși prezenta luciditate pînă în ultimele ore ale vieții.

Singurele dezordini neurologice care pot fi atribuite fără ambiguitate intoxicației uremice sînt neuropatiile periferice (50). Ele interesează de obicei membrele inferioare și comportă tulburări de sensibilitate ce se manifestă prin disestezii, furnicături, apoi o atingere motorie, care poate realiza uneori o adevărată paraplegie. Depistarea acestor tulburări în stadiul precoce constă din măsurarea vitezei de conducere nervoasă, care scade sub 40 m/sec. Neuropatiile periferice ale insuficienței renale cronice regresează sub tratamentul cu epurație extrarenală.

Tulburările neurologice centrale, convulsiile, tulburările psihice, tulburările de cunoștință, țin cel mai mult de modificările hidratării și a desechilibrelor acido-bazice și calcice. Cîteodată, ele pot fi iatrogene, fiind în directă legătură cu tratamentul medicamentos incorect aplicat și neadecvat gradului respectiv de insuficiență funcțională renală (14).

Printre tulburările neuro-musculare, trebuiesc amintite crampele frecvente cu fiziopatologie nesigură, tetaniile legate de hipocalcemie și favorizate de către alcaloza metabolică și în sfîrșit, paraliziile musculare, foarte rare, datorită unei hiperkaliemii severe.

Alt simptom din faza terminală este prezența unor secuse musculare fibrilare, a căror cauză este necunoscută. Se pare că ele se datoresc unei activități neuro-musculare caracteristice, determinate de tulburarea metabolismului calciului, potasiului și magneziului. Nu

rareori se mai pot observa şi convulsii epileptiforme. Dacă ele apar fără creşteri mari de tensiune, se pot considera că se datoresc unei hiperreactivităţi neuro-musculare. Cînd sînt însoţite de creşteri mari de tensiune, atunci ele aparţin unei encefalopatii hipertensive.

3. *Simptome gastro-intestinale*

Anorexia, greţurile şi vărsăturile constituie tulburări plicticoase şi constante ale sindromului uremic de la început şi pînă la sfîrşitul lui. Vărsăturile apar în tot cursul zilei, se pot repeta sau chiar pot deveni incorigibile. Ele se pot întovărăşi de eliminări abundente de resturi alimentare. Vărsăturile se pot produce în urma neutralizării acidului clorhidric din stomac de către amoniac sau în urma acţiunii unor factori locali sau centrali (acţiunea toxicului asupra centrului vomitiv). Vărsăturile sînt nocive pentru că pot produce :

— pierdere în greutate şi diminuarea aportului de alimente şi electroliţi,

— deshidratare cu agravarea deficitului filtratoriu renal, prin reducerea afluxului de sînge la rinichi,

— pierdere de Na şi K, mai ales în faza poliurică a insuficienţei renale.

Sughiţul (singultus) apare mai ales în fazele avansate ale bolii. În această perioadă bolnavul exhală un foetor urinar şi are senzaţia de gust amar în gură, ca de amoniac. Acest simptom se datoreşte transformării hidrolitice a ureei în amoniac la nivelul peretelui gastric.

Enterita ulcerativă este prezentă în 20% din cazurile de uremie gravă şi împreună cu mărirea fragilităţii capilare, constituiesc 50% din cauzele care produc hematemeză şi melenă la uremici.

4. *Simptomele hematologice*

Anemia constituie simptomul constant din insuficienţa renală cronică. Ea se manifestă în absenţa oricăror episoade hemoragice şi este normocromică şi normocitară. Se agravează paralel cu procesul morbid. Trebuie de remarcat că din punct de vedere clinic, anemia este mai puţin marcată şi chiar poate lipsi în rinichiul polikistic şi în bolile polikistice în general, care în absenţa unei insuficienţe renale, pot evolua chiar cu poliglobulie. Se crede că anemia se datoreşte : a) unei opriri a maturaţiei hematiilor determinată de un deficit de eritropoietină din cauza lezionării renale (70), b) după Markuson şi colaboratorii (90) se admite că anemia ar putea fi determinată, în afară de deficitul de eritropoietină şi de existenţa în plasma uremicilor a unei substanţe care ar inhiba acest hormon, c) anemia ar putea fi produsă de existenţa în plasmă a unui factor hemolitic neidentificat, d) anemia s-ar putea datora şi unui defect de hemostază.

În afară de anemie, bolnavii cu insuficienţă renală pot prezenta o *leucitoză moderată* şi o *accelerare a vitezei de sedimentare a hematiilor.*

5. *Simptomele respiratorii*

Respiraţia de tip Küssmaul prezentă în stările comatoase uremice este tipică insuficienţei renale cronice şi este un semn care traduce existenţa unei tulburări a echilibrului acido-bazic.

Pulmonita uremică este un alt simptom des întîlnit, ce se caracterizează radiologic prin „densităţi de opacefiere difuză, care iradiază de la hilurile pulmonare în parenchimul pulmonar". Deşi Merrill (94) credea că pulmonita nu s-ar diferenţia de imaginea din edemul pulmonar, totuşi după introducerea dializei peritoneale, Goldman (44) afirmă că ea este legată direct de uremie. Pulmonita septică este o complicaţie şi o cauză de deces în faza terminală a unei uremii cronice.

6. *Simptomele osoase*

Tulburările metabolismului fosfo-calcic sînt constante în insuficienţa renală cronică. Ele determină două simptome morbide importante : *osteomalacia* şi *osteoza paratiroidiană* (35), (129).

Osteomalacia se datoreşte unei carenţe de calciu, determinată de o diminuare a absorbţiei intestinale a acestui cation. Acest fapt este legat de o tulburare vitaminică, rinichiul bolnav fiind incapabil să transforme vitamina D şi metaboliţii săi activi. Din punct de vedere clinic, acest sindrom comportă o hipocalcemie şi o demineralizare a scheletului cu apariţia uneori a striurilor lui Looser-Milkman şi la biopsia osoasă a unui ţesut osteoid necalcifiat. Aportul de calciu şi de vitamina D, în doze adecvate, deşi puţin eficace, merită a fi încercat, pînă ce va fi posibil de procurat 1.25-dehidrocholecalciferol, care este factorul vitaminic D activ. *Osteoza paratiroidiană* sau *osteita fibroasă* se datoreşte unei hipertrofii a paratiroidelor produsă de o hipocalcemie prelungită. Ea este prezentă în 33% din cazuri, chiar dacă nu se manifestă clinic (35) (129). O altă tulburare manifestată radiologic este *osteoscleroza,* a cărei cauză nu este cunoscută.

7. *Simptomele tegumentare*

În insuficienţa renală cronică, pielea are o culoare specifică, palid-murdară, datorită atît anemiei cît şi acumulării de urocromogen din cauza deficitului său excretor. Din cauza depozitării în piele a ureei, bolnavii prezintă un prurit supărător. Mai pot fi observate di-

ferite erupții specifice (uremide), agravate și complicate de leziunile de grataj apoi ragade peribucale și perianale, datorită causticității amoniacului rezultat din fermentația ureei (sub influența ureazei). Se mai pot remarca apoi peteșii și purpură hemoragică cauzate de o fragilitate capilară deosebită.

8. *Simptomele oculare*

Leziunile vasculare difuze produse de hipertensiunea arterială sînt cauzele cele mai importante, care determină apariția modificărilor de la nivelul fundului de ochi. Ele sînt caracteristice retinopatiei arteriosclerotice și se manifestă printr-o îngustare și o sinuozitate circumscrisă sau difuză a arterelor retiniene, încrucișări arterio-venoase, exudate mici sau compacte, cu margini nete, colorit galben-albicios, dispuse deseori radiar, în jurul regiunii maculare. Uneori, aceste manifestări nu produc tulburări vizuale. Cînd pe fondul acestor leziuni cronice apar pusee acute, se instalează o retinopatie hipertensivă de tip Keith și Wegener, care prezintă în plus, edeme ale papilei mono sau bilateral, hemoragii și exudate mari.

B. Tulburările biochimice și importanța lor în determinismul manifestărilor clinice

1. *ANOMALIILE BIOCHIMICE PRIN DEFICIT EXCRETOR*

Din cauza reducerii excreției renale de uree, în insuficiența renală cronică apare unul dintre simptomele cele mai tipice ale bolii, *hiperazotemia*. În trecut, se credea că această retenție produce cele mai importante simptome de uremie. Contra acestei păreri pledează următoarele fapte :

a) există bolnavi cu o creștere a nivelului ureei sanguine la valori de 2—3 g ‰, fără să prezinte simptome uremice ;

b) după hemodializă, simptomatologia bolii se poate modifica fără o reducere semnificativă a ureei în sînge ;

c) prin reduceri drastice de aport alimentar protidic se pot produce scăderi ale ureei sanguine, fără ca simptomele de intoxicație să se amelioreze (23).

Singurul simptom, inconstant și el, legat de uree este pruritul. Se pare că creatinina este un indice mai sensibil și mai precis al deficitului filtratoriu existent. Nici creatininemia nu cauzează simptome importante. Mai toxici din contra, pentru organism sînt *fenolii circulanți* din sînge : hiperfenolemia este incriminată în producerea oboselii musculare, a greții și anemiei. *Hiperuricemia,* o altă consecință a deficitului filtratoriu, este incriminată în producerea acceselor de gută. Retenția de *urocromogen,* care explică culoarea palidă a urinei

din sindromul uremic este răspunzătoare și de culoarea albă-palidă-murdară a pielii. În sfîrșit, în altă parte vor fi descrise simptomele cauzate de retenția de fosfați, sulfați și alți anioni organici.

2. *ANOMALIILE BIOCHIMICE DETERMINATE DE TULBURĂRILE METABOLISMULUI APEI ȘI SĂRII*

Scăderea densității urinei și lipsa unui răspuns adecvat la diferite variații de hidratare a organismului sînt simptomele cele mai importante care pot fi obiectivizate prin proba de diluție și concentrație a lui Volhard. *Deficitul de concentrare* se manifestă mai precoce decît cel de diluție. *Hipostenuria* în care osmolaritatea urinară se poate reduce după încărcare hidrică, precede izostenuria, adică fenomenul caracterizat printr-o fixitate completă a osmolarității urinare. *Poliuria* (2 000—3 000 ml/24 ore) este prezentă pînă în faza terminală a insuficienței renale cronice, în afară de cazurile cu *complicație cardiacă* sau cu *hiponchie,* în care se produce o acumulare de lichid extravascular (edem). În aceste cazuri cu diureză scăzută, urinele sînt de asemenea cu osmolaritate redusă. Poliuria apare mai pregnant în uremiile cauzate de pielonefrita cronică.

Reglarea defectuoasă a excreției de apă prin urină explică deficitul de apă corporală cu apariția unor stări de deshidratare, cînd se produc reduceri ale aportului hidric (grețuri cu intoleranță pentru alimentele lichide) sau pierderi extra-renale de lichide (vărsături, diaree, sudorație) și viceversa, apariția unei intoxicații cu apă, adică a unei hiperhidratări, cînd în scop terapeutic se introduc lichide în cantități excesive pe cale intravenoasă. Amîndouă aceste tulburări de hidratare agravează insuficiența renală. *Deshidratarea* produce o reducere a fluxului plasmatic renal cu agravarea deficitului filtratoriu. Aceste fenomene intră într-un cerc vicios cu grețurile și vărsăturile, agravînd și mai mult deshidratarea. *Hiperhidratarea* este frecventă în insuficiența renală cronică foarte avansată. Ea traduce pierderea puterii de diluție a urinei cu dificultatea de a elimina încărcarea de apă. Ea poate fi favorizată prin prescripții nejustificate de băuturi abundente. Traducerea clinică constă într-o infiltrare a feței, o creștere în greutate anormală, tulburări digestive (grețuri, vărsături) și diferite tulburări neurologice. Reflexul biologic al acestei stări este *hiponatremia.* Aceasta poate apare și independent de hiperhidratare, din cauza diluării sodiului extracelular și a reducerii acestui electrolit prin pierderi renale excesive. Pierderile excesive se datoresc stărilor de diureză osmotică în care lucrează permanent rinichiul și secrețiilor tubulare reduse de ioni de hidrogen, sodiul substituind ionii de hidrogen în combinație cu anionii ficși, care trec prin lumenul tubular. Negativizarea bilanțului de sodiu nu este frec-

ventă, cel puţin atunci cînd aportul de sodiu este normal ; ea apare mai ales în insuficienţele renale cauzate de o pielonefrită cronică (74). Negativizarea bilanţului de Na devine frecventă şi severă din cauza reducerii volumului lichidului extracelular, mai ales atunci cînd se reduce eronat aportul de sodiu sau cînd pierderile renale de sodiu se asociază şi cu pierderi extrarenale (diaree, vărsături). Pierderea renală de Na din cursul pielonefritelor cronice poate crea tabloul denumit „salt-losing-nephritis" (Thorn şi colab. (132), caracterizat prin hiponatremie, acidoză, deshidratare, hipotensiune, crampe musculare, slăbiciune, greţuri şi vărsături, asemănătoare bolii Addison. Diferenţierea lor de hiposuprarenalism se face pe baza existenţei hiperaldosteronismului secundar, consecinţă a reducerii volumului circulant, a nefritei care pierde sare (66), ce nu poate fi corectată din cauza insensibilităţii tubului renal la efectul hormonilor mineralo-activi (113).

3. *TULBURĂRILE BIOCHIMICE DETERMINATE DE PERTURBAREA METABOLISMULUI POTASIULUI*

Dacă nu intervin modificări importante în ceea ce priveşte aportul sau pierderile extrarenale (diaree, vărsături), valorile K în sînge nu sînt modificate pînă la sfîrşitul insuficienţei renale cronice. Pînă într-o fază de insuficienţă funcţională gravă, populaţia de nefroni restanţi este capabilă să excrete tot potasiul, care în mod obişnuit se excretă de către rinichii normali. În faza poliurică a insuficienţei renale cronice, se produce o negativare a bilanţului de K, apărînd hipopotasemia. Adesea, cauze extra-renale (diaree, vărsături, alimentaţie insuficientă) pot agrava deficitul de potasiu corporal sau hipopotasemia. Concentraţia plasmatică de potasiu influenţează mult funcţionalitatea cordului. Electrocardiografia poate depista, în lipsa altor determinări biologice, modificările hipo sau hiperkaliemice. În afară de tulburări asupra funcţiei fibrei musculare striate sau cardiace, hipopotasemia care se poate agrava prin pierderi extra-renale, poate înrăutăţi şi mai mult funcţia renală producînd o nefropatie tubulară prin deficit de K şi leziuni pielonefritice secundare.

În prezenţa unei hipopotasemii accentuate şi a unei hipertensiuni arteriale grave, tabloul insuficienţei renale cronice trebuie diferenţiat de acela al unui hiperaldosteronism primar.

Diagnosticul diferenţial este dificil de făcut din cauză că în insuficienţa renală cronică există adesea un hiperaldosteronism secundar şi pentru că aldosteronismul primar se poate complica cu o insuficienţă renală cronică datorită leziunilor produse de hipertensiunea arterială.

În faza oligurică, terminală, se întîlneşte foarte des o hiperpotasemie, semn de intoxicaţie potasică. Acestei hiperpotasemii i se atribuie unele simptome tipice ale fazei terminale ale uremiei : secuse musculare, hiperexcitabilitate nervoasă, tulburări ale ritmului cardiac, tulburări electrocardiografice, etc. Trebuie de subliniat că însăşi hiperpotasemia poate fi responsabilă de moartea uremicului prin oprirea inimii.

4. *ANOMALIILE BIOCHIMICE PRIN ALTERAREA METABOLISMULUI CALCIULUI, FOSFORULUI ŞI MAGNEZIULUI*

Hipocalcemia poate determina crize tetanice, în deosebi în cazurile în care se corectează acidoza, care exercită un efect protectiv datorită creşterii fracţiei ionizate a calciului plasmatic. Tulburărilor metabolismului fosfo-calcic li se impută leziunile osoase descrise anterior. Pentru combaterea hipocalcemiei, în insuficienţa renală cronică cu evoluţie îndelungată apare un hiperparatiroidism secundar. În asemenea circumstanţe, calcemia poate reveni la valori normale. În unele cazuri, calcemia poate atinge valori crescute. În prezenţa unei hipercalcemii cu hipercalciurie este necesar să se ţină seama că o tulburare primitivă a metabolismului calciului poate fi cauza sau consecinţele unei insuficienţe renale cronice din pricina complicaţiilor induse de nefrocalcinoza ce apare în urma unei excreţii anormale de calciu prin urină. Exemple în care tulburarea metabolismului calcic precede apariţia unei insuficienţe renale cronice, sînt următoarele afecţiuni : hipercalcemia idiopatică a copiilor, hipervitaminoza D, hiperparatiroidismul primar, mielomatoza şi carcinomatoza osoasă difuză (23). În fazele terminale ale sindromului uremic, se întîlneşte *hipermagneziemie*. Aceasta, împreună cu hiperpotasemia este răspunzătoare de diminuarea reflexelor tendinoase, creşterea pe ecg a intervalului PQ şi foarte posibil, obnubilarea sensoriului şi starea comatoasă specifică uremicului.

5. *ANOMALIILE BIOCHIMICE ALE TULBURĂRII ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC*

Reducerea secreţiei de ioni de H^+ în lumenul tubular şi acumularea radicalilor acizi (sulfaţi, fosfaţi, acizi organici neidentificaţi), din cauza deficitului filtratoriu duc la instaurarea unei *acidoze metabolice*, fenomen demonstrat de scăderea rezervei alcaline. Singurul simptom produs de această acidoză, atunci cînd ea este importantă, este respiraţia de tip Küssmaul. Unii cred că acidozei i se pot imputa de asemenea simptomele de ordin nervos sau digestiv. Cum s-a mai spus, acidoza protejează organismul contra crizelor de tetanie prin creşterea fracţiei ionizate a calciului plasmatic. Ea poate produce o

hiperpotasemie sau să o agraveze dacă aceasta preexistă, deoarece trecerea în sectorul intracelular a unei cote de hidrogenioni reținuți în organism se efectuează în schimbul potasiului care iese afară din celule.

CERCETĂRILE DE LABORATOR ȘI PROBELE FUNCȚIONALE PENTRU DETERMINAREA GRADULUI ȘI A CAUZEI UNEI INSUFICIENȚE RENALE CRONICE

Evoluția rapidă a cunoștințelor în ceea ce privește patologia renală a determinat dezvoltarea unui mare număr de examene de laborator și probe necesare cercetării aspectelor particulare ale insuficienței renale. În cele ce urmează se vor trata probele cu interes imediat și cu execuție rapidă și ușoară și, ulterior, probe care cer o specializare deosebită și o aparatură complexă și costisitoare pentru execuția și interpretarea lor. Trebuie de subliniat că în unele insuficiențe renale cronice, cauzele care au determinat boala pot fi identificate de examenele și probele funcționale efectuate, în altele, ele nu pot din contra sugera indicații privitoare la diagnosticarea bolii și a patogeniei ei. În multe afecțiuni în care cauzele pot fi identificate, șansele de regresiune completă sînt destul de importante, mai ales în insuficiențele renale determinate de diferite obstacole la nivelul căilor renale excretorii.

a) *Investigațiile de laborator*

1. Modificări hemato-chimice. Între substanțele eliminate prin rinichi printr-un proces de filtrare pasivă și care au o valoare în ceea ce privește evaluarea deficitului filtratoriu, două sînt luate în considerare pentru aprecierea gradului de insuficiență renală : *azotul ureic* și *creatinina.*

Dozarea ureei în sînge este cel mai vechi test pentru evaluarea funcției de filtrare renală. Are avantajul că este mai ușor de efectuat și oferă indicații asupra gradului de intoxicație a organismului de către acumularea dejecțiilor rezultate din metabolismul protidic, în urma excreției reduse a rinichiului lezionat. Determinarea concentrației ureei în sînge nu reprezintă un test ideal pentru aprecierea gradului de compromitere a funcției filtratorii a rinichiului din două motive :

— azotul ureic din sînge depinde nu numai de valoarea excreției renale ci și de ingestia de substanțe azotate și de tendința la pozitivare sau negativare a bilanțului proteic corporal. Cu alte cuvinte, în cazul unui deficit filtratoriu asemănător, azotemia va fi mai scăzută dacă bolnavul este ținut la o dietă săracă în proteine sau va avea tendința să rețină azotul în districtul intracelular din cauza activității anabolice prevalente a organismului (tineri în perioada de creștere, convalescenți după boli infecțioase) ;

— cota de azot ureic excretată prin urină este numai o parte a debitului filtrat în lumenul tubului ; o altă parte, care se reabsoarbe pasiv la nivelul tubului, reprezintă o funcție procentuală variabilă între unele extreme ce depind de structura sistemului enzimatic respectiv.

Pentru motivele de mai sus, astăzi se cercetează *creatininemia.* Creatinina care, după cum se știe, este un alt produs al catabolismului protidic, are două avantaje importante :

— producerea sa în organism este constantă și independentă de aportul de proteine și

— excreția ei este egală cu producția, deoarece creatinina filtrată trece prin lumenul tubului fără a fi excretată sau reabsorbită de către acesta.

2. Modificări urinare

Deși nu totdeauna examenul de urină poate furniza elemente valabile pentru aprecierea gradului de insuficiență renală cronică, totuși el trebuie efectuat din primul moment și de mai multe ori, pentru a confirma existența unei leziuni anatomice renale și pentru a clarifica condiția morbidă care a provocat cadrul deficienții funcționale.

Se poate întîmpla uneori ca într-o insuficiență renală cronică, cu suferință anatomică și funcțională patentă a rinichiului, să nu apară modificări patologice în urină (mai ales în glomerulonefrita cronică cu evoluție lentă). Se mai poate întîmpla cîteodată să apară în urină cantități crescute de albumină și hematii, fără a exista concomitent și leziuni renale evolutive (glomerulonefrită acută vindecată cu defect). Nu trebuie de uitat că elemente celulare și cilindri pot fi întîlniți și în urinile unor indivizi sănătoși. Pentru evaluarea lor corectă se va face un *control orar cantitativ,* recurgîndu-se la testul Addis-Hamburger sau Little (59). În pielonefritele cronice este necesară evaluarea leucocituriei după proba cu prednisolon. Creșterea numărului de leucocite în urină cu 100%, după injectarea intravenoasă a 40 mg prednisolon, indică o infecție a parenchimului renal. În insuficiențele renale cronice determinate de o pielonefrită cronică este necesară și colorarea sedimentului urinar cu gențiană-safranină pentru identificarea celulelor Sternheimer-Malbin (peste 10%).

3. Probe funcţionale şi teste metabolice

Probele de clearance

Dat fiind relativa uşurinţă cu care se pot măsura concentraţia plasmatică şi urinară de uree de oricare laborator, se explică de ce clearance-ul ureei a avut multă vreme o utilizare largă ca indicator a funcţionalităţii glomerulare în clinică. În acelaşi scop se utilizează în prezent clearance-ul creatininei endogene. Pentru determinarea fluxului plasmatic şi sanguin renal, testele curente utilizate sînt : clearance-ul PAH-ului sau a Diodrasatului. În toate formele de insuficienţă renală cronică, fluxul renal sanguin şi filtraţia glomerulară sînt compromise proporţional, iar raportul FG/FSR (fracţia de filtrare), nu variază în condiţii patologice decît între limite foarte restrînse (0,1—0,3). Deşi o compromitere prevalentă a fluxului plasmatic renal ar fi tipică pentru leziuni primitiv vasculare, iar una prevalentă filtratorie pentru leziuni primare glomerulare, în practică este suficientă numai determinarea filtraţiei glomerulare.

Probele de funcţionalitate tubulară

În cazul insuficienţei renale cronice manifeste se va renunţa la efectuarea probelor care permit aprecierea capacităţii maxime de secreţie tubulară (TmPAH) şi de reabsorbţie tubulară maximă (TmG), deoarece aceste teste sînt dificil de executat şi de folos redus pentru aprecierea globală a funcţiei tubulare.

Mai utile pentru aprecierea gradului de compromitere a funcţiei renale sînt testele privitoare la cercetarea capacităţii tubulare de a conserva sau de a elimina apa şi anionii de hidrogen şi în mai mică măsură, sodiul şi potasiul.

Capacitatea de concentrare şi de diluţie a urinei constă în supunerea bolnavului la cura de sete un timp limitat (în general 24 ore) pentru proba de concentrare şi la o încărcare hidrică, pentru proba de diluţie. Date mai precise ne oferă determinarea osmolarităţii urinare. Puterea de concentrare este alterată cînd după cura de sete, densitatea urinară nu depăşeşte valoarea de 1 025 sau 850 mOsm/l. De Wardener (1961) introduce pentru proba de concentrare *testul cu pitresină*. El constă din administrarea în ajun a 5 unităţi tanat de pitresină (în soluţie uleioasă cu absorbţie lentă) permiţîndu-se bolnavului să bea ad libitum, şi în dimineaţa următoare se dozează în primele eşantioane de urină densitatea şi osmolaritatea. Acest test, în afară că este mai comod şi mai precis, evită erorile legate de tehnica de concentrare clasică (edeme, apă metabolică, catabolism accentuat etc.). Ea nu se efectuează la copii. Proba de diluţie, din cauză că nu furnizează date mai precise decît cea de concentrare, nu este obligatorie şi întrebuinţarea ei este din ce în ce mai limitată.

Pentru determinarea deficitului de acidifiere urinară din insuficienţa renală cronică se întrebuinţează proba de încărcare acidă cu clorură de amoniu (Wrong şi Davies) (139). Acest test serveşte la diferenţierea acidozei din cursul insuficienţei renale cronice de acidoza care apare în nefropatiile congenitale (acidoza tubulară). În această din urmă afecţiune, pH-ul urinar este alcalin sau neutru în condiţii bazale şi acest fapt rămîne neschimbat şi după proba de încărcare cu acizi.

Din cauza încărcării osmotice la care sînt supuşi nefronii reziduali şi poate şi din cauza unor leziuni tubulare, bolnavii cu insuficienţă renală cronică au un deficit în ceea ce priveşte conservarea sodiului în organism atunci cînd sînt supuşi la o dietă săracă în Na. Acest fapt este mai frecvent întîlnit în insuficienţele renale ce apar în cursul pielonefritelor cronice. Pentru demonstrarea existenţei unui deficit de reabsorbţie tubulară de sodiu, se poate recurge la un test metabolic, care constă în dozarea zilnică, o perioadă de cîteva zile, a excreţiei de Na, ţinîndu-se în acest timp bolnavul la o dietă săracă, precis cunoscută, de sodiu. Micşorarea capacităţii de conservare a sodiului se evidenţiază prin faptul că sodiuria, care la normali se reduce la 0, la bolnavii cu insuficienţă renală ea rămîne la nivelele superioare ale ingerării zilnice de Na (bilanţ sodic negativ). Acest test poate fi ulterior completat prin administrarea unui hormon mineralocorticoid (9-alfa-fluorohidrocortizon). Spre deosebire de boala lui Addison, acest hormon nu reuşeşte în insuficienţa renală să corijeze tendinţa la negativare a bilanţului de sodiu, ceea ce arată existenţa unui defect tubular în ceea ce priveşte reabsorbţia sodiului, care nu poate fi influenţat de către hormonii mineralocorticoizi (113) (138).

Un test asemănător a fost propus şi pentru determinarea unei diminuări eventuale a capacităţii de conservare renală a potasiului. Trebuie de subliniat însă, că a supune la o dietă săracă în K un bolnav cu insuficienţă renală cronică, care are deja un patrimoniu corporal sărac de potasiu, este un fapt foarte riscant. O excreţie mai mare de 20 mEq/24 ore, de potasiu, sugerează existenţa unei tubulopatii specifice, cu alterarea reabsorbţiei tubulare de K, deoarece capacitatea de conservare renală de potasiu este mai mică decît cea de sodiu şi din această cauză, orice deficit corporal provoacă o scădere a potasiuriei la valori inferioare cifrei de 15 mEq/24 ore.

3. Alte probe funcţionale

Proba de excreţie a fenolsulfonftaleinei (PSP) sau roş-fenolul este un indice aproximativ al entităţii deficitului de filtraţie glomerulară sau mai bine zis a fluxului plasmatic renal. Acest colorant, care este

filtrat la nivelul glomerulului și secretat la nivelul tubului, se comportă ca acidul paraaminohipuric. O excreție redusă a acestui colorant indică un aflux de sînge diminuat la nivelul rinichiului sau o micșorare a masei de nefroni care servesc la eliminarea lui.

Cateterismul separat al celor două uretere (testul Howard-Connor) poate pune în evidență și în insuficiența renală cronică de origine parenchimatoasă existența unei diferențe funcționale între cei doi rinichi.

Renograma cu iod radioactiv poate furniza date prețioase pentru studiul comparativ al fluxului sanguin și are aceeași valoare ca și testul lui Howard-Connor sau cu arteriografia renală. Ea este utilă ca un test preliminar pentru stabilirea oportunității unei arteriografii renale.

4. Explorarea radiologică

Explorarea radiologică a rinichiului are scopul de a preciza cauza insuficienței renale și nu gradul deficitului funcțional. Aprecierea relativă a funcției renale în cursul examenului radiografic se face pe baza debitului, a ritmului și a concentrației substanței de contrast în urină. Expresia lor radiologică este momentul de debut (testul Ravassini) și intensitatea (testul Lichtenberg) a imaginilor pielocaliceale, cît și gradul de umplere și opacefiere a vezicii.

Radiografia renală simplă sau pe gol are o valoare exploratorie limitată, în timp ce urografia intravenoasă permite evidențierea caracterelor morfologice ale rinichiului, ale căilor de excreție, precum și a capacității funcționale de secreție, prin urmărirea intensității și a ritmului de eliminare a substanței de contrast. În acest mod, ea furnizează informații utile în aprecierea morfo-funcțională a întregului aparat renal. Ea este accesibilă oricărui serviciu radiologic și este una din tehnicile de rutină în explorarea aparatului urinar (30). Lichtenberg arată că eliminarea substanței de contrast reflectă starea funcțională renală la fel de fidel ca oricare probă de eliminare provocată (cit. 7). Finley relevă concordanța perfectă dintre excreția renală a iodului și clearance-ului ureei. Spre deosebire de probele chimice, mai exacte însă statice, urografia poate urmări direct și în mod dinamic eliminarea urinară a substanțelor opace din cavitățile pielo-caliceale prin vezică. Contraindicațiile acestei metode sînt cele obișnuite printre care, cele mai importante sînt : hipersensibilitatea la iod și insuficiența renală gravă.

Arteriografia renală este absolut necesară pentru evidențierea anomaliilor congenitale sau dobîndite a marilor trunchiuri arteriale renale sau a leziunilor care tulbură irigația unor zone circumscrise ale parenchimului renal. Este deosebit de utilă în diagnosticul nefropatiei vasculare, adesea hipertensivă, exclusivă sau prevalent localizată unilateral și cu posibilitate de cură chirurgicală.

În insuficiențele renale cronice cu evoluție lentă pot apare tulburări osoase datorită perturbării metabolismului Ca și P, care pot fi puse în evidență prin radiografierea scheletului.

5. Puncția biopsie-renală

Este un examen foarte important pentru diagnosticul etiologic al unei insuficiențe renale cronice (mai ales în faza incipientă) și pentru urmărirea evoluției leziunilor anatomice care au determinat-o. Acest examen nu trebuie efectuat la fiecare bolnav cu insuficiență renală cronică. Biopsia renală este contraindicată cînd există un singur rinichi, în diateze hemoragice, hipernefrom, chist renal voluminos, abces perirenal, hidro sau pionefroză și încă alte două situații speciale :

— existența de elemente clinice care permit a se ști că ne găsim în fața unui bolnav care suferă de o glomerulonefrită cronică sau o nefroscleroză, care sînt ireversibile, și

— existența unor boli renale avansate, care pot prezenta la examenul bioptic, aspecte histologice confuze de scleroză renală difuză.

Hipertensiunea arterială superioară valorilor de 200/120 mm Hg reprezintă de asemenea o contraindicație majoră pentru efectuarea punctiei renale.

Diagnosticul pozitiv și diferențial al insuficienței renale

În *perioada compensată a insuficienței renale cronice,* simptomatologia clinică este multă vreme foarte săracă. În acest interval de timp pot fi puse în evidență bolile care produc această insuficiență : pielonefrita cronică, glomerulonefrita cronică, hipertensiunea arterială, glomeruloscleroza intercapilară, malformațiile congenitale și obstrucțiile cronice ale căilor urinare. Metodele de explorare funcțională prin determinarea clarance-urilor pot pune în evidență existența unei insuficiențe renale compensate, care nu se traduce clinic prin nici un fel de simptomatologie.

În *perioada de decompensare a insuficienței renale cronice,* diagnosticul este mai ușor de pus din cauza apariției unei simptomatologii clinice și biologice manifeste : retenție azotată progresivă și persistentă, poliurie cu hipostenurie, anemie etc.

Uremia sau *sindromul uremic* reprezintă perioada terminală a insuficienței renale cronice, în care perturbațiile renale devin atît de profunde încît împiedică normala funcționare a organismului. În această fază, diagnosticul se pune pe baza tabloului clinic ce se ca-

racterizează printr-o stare gravă de intoxicaţie generală şi tulburări celulare profunde, datorită modificării sistemelor enzimatice şi permeabilităţii celulare. Leziunile celulare sînt determinate de perturbările echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic ale organismului, produse de deficienţa funcţională renală cronică. Trebuie de precizat că termenul de uremie nu este identic cu acela de insuficienţă renală, deoarece în unele etape ale insuficienţei renale, există o retenţie azotată fără un sindrom clinic deosebit, după cum există un sindrom clinic uremic fără insuficienţă renală sau retenţie azotată evidentă.

În general, trecerea unei insuficienţe renale cronice în stadiul de uremie se face insidios şi lent. Acest sindrom se poate manifesta acut cînd se produce o decompensare bruscă a insuficienţei renale, în urma intervenţiei fortuite a unor factori agravanţi (puseu acut, infecţii, supersolicitări etc.). Tabloul clinic se caracterizează prin *semne generale* şi *nervoase*. După predominenţa tulburărilor digestive sau nervoase se pot deosebi *forme digestive* şi *forme nervoase*.

Cînd alte complicaţii nu determină decesul bolnavilor cu uremie, poate să apară *coma azotemică sau uremică*. Ea este determinată de un ansamblu de tulburări encefalice legate de existenţa unei insuficienţe renale acute sau cronice.

Este important de cunoscut simptomatologia clinică de debut a unei come uremice pentru a se acţiona cît mai precoce, mai ales în prezent, cînd medicina posedă atît de numeroase şi eficiente metode de epurare extrarenală. *Semnele premonitorii* sînt reprezentate de cefalee, oboseală musculară şi crampe, apatie, tulburări ale vorbirii şi o dezorientare cu idei delirante. De obicei, aşa cum s-a mai spus, coma se instalează progresiv printr-o accentuare a stării de torpoare. Este o *comă vigilă* în care faze de linişte se succed cu faze de agitaţie anxioasă şi cînd bolnavul manifestă halucinaţii vizuale sau auditive, se plînge de dureri musculare şi retrosternale, prurit etc. La examenul general se pot observa mioclonii, vărsături, haleină amoniacală, diaree cu melenă, tulburări ale ritmului respirator (dispnee tip Cheyne-Stokes), transpiraţii, hipotensiune şi frecături pericardice. Electroencefalograma artă o încetinire a ritmului şi a undelor delta, care se grupează în salve sau apar ca nişte răspunsuri paroxistice la stimulări şi au aspect polimorf difuz.

Semnele biologice sînt variabile : astfel, se pot observa căderi în comă la bolnavi cu o uree în sînge de 3 g‰, nefiind totdeauna un paralelism între starea comatoasă şi valorile azotemiei. Se citează creşteri ale ureei sanguine de 15‰ (32). De asemenea, se observă o scădere constantă a rezervei alcaline şi a pH-ului sanguin.

PROGNOSTIC

Prognosticul depinde în cea mai mare măsură de cauza care a determinat apariţia insuficienţei renale cronice. Astfel, insuficienţele produse de diferiţi factori extra-renali (uropatiile obstructive) au un prognostic bun. Insuficienţele renale cauzate de nefropatii care distrug progresiv şi ireversibil parenchimul renal au un prognostic defavorabil. Semne de prost augur sînt : apariţia unor revărsări pericardice abundente, hipertensiunea arterială majoră, insuficienţă cardiacă polinevrita uremică şi alterarea stării generale a bolnavului.

Tratamentul insuficienţei renale cronice

Rinichiul artificial şi transplantul de rinichi au modificat profund tratamentul insuficienţei renale cronice, oferind bolnavilor o existenţă relativ îndelungată şi aproape normală. Numărul mare de bolnavi, costul încă destul de ridicat al rinichiului artificial şi relativa dificultate de ordin tehnic şi imunologic a transplantului de rinichi, determină ca aceste metode de tratament să fie încă destul de limitate.

În cazurile unde dializa cronică şi mijloacele de transport şi de executare nu sînt la îndemînă, sau cînd bolnavii nu au indicaţii formale pentru hemodializă sau transplant de rinichi, rezultatele terapeutice favorabile pot fi obţinute şi printr-un tratament medical conservator. Atîta timp cît clearance-ul creatininei este egal sau superior valorii de 10 ml/mn, tratamentul insuficienţei renale cronice rămîne medical, bazîndu-se pe regimul cu restricţie de proteine, fără a se scădea sub 30 g/zi, şi pe corectarea diferitelor dezordini metabolice arătate în cursul expunerii simptomatologiei bolii.

A. Tratamentul etiologic al insuficienţei renale cronice

Trei cauze pot determina apariţia unei insuficienţe renale cronice cu posibilitatea de a fi vindecată : a) *infecţiile parenchimului renal*, b) *obstrucţia mecanică difuză a căilor urinare*, c) *hipertensiunea arterială malignă prin stenoză monolaterală a arterei renale*.

a) *INFECŢIILE PARENCHIMULUI RENAL* pot fi cu succes tratate prin antibiotice, în fazele mai puţin avansate ale insuficienţei renale cronice şi în special ale funcţiei de filtrare. După o anumită perioadă de timp, agentul infecţios poate compromite, în mod ireversibil, funcţia celor mai mulţi nefroni. În asemenea circumstanţe, nici un fel de terapeutică nu mai este capabilă să obţină rezultate bune (15).

b) *ÎN PIELONEFRITELE DETERMINATE DE O STAZĂ URINARĂ*, îndepărtarea obstacolului joacă un rol decisiv, chiar dacă există sau nu un proces infecţios. Cel mai bun exemplu, în acest sens, îl oferă hipertrofiile de prostată (104).

c) *ÎN NEFROPATIA MONOLATERALĂ PRIN STENOZĂ ARTERIALĂ* tratamentul chirurgical este esențial. El poate duce la regresiunea hipertensiunii arteriale și a insuficienței renale.

B. Tratamentul simptomatic al insuficienței renale cronice

1. *TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC AL INSUFICIENȚEI RENALE*

a) *Limitarea activității fizice și repaosul la pat* fac parte integrantă din tratamentul majorității nefropatiilor. În insuficiențele renale severe repaosul la pat este foarte necesar pentru că ameliorează foarte mult funcția renală. În ortostatism, clearance-ul glomerular este foarte diminuat. Cînd acești bolnavi sînt activi în timpul zilei, ei au o diureză mai mare noaptea (cînd stau la pat) decît în timpul zilei. Bolnavul cu insuficiență renală va trebui să stea la pat, în fiecare zi, o perioadă de timp care depinde de gradul afectării renale. Trebuie de subliniat pe de altă parte, că o excesivă imobilizare la pat poate avea un efect negativ asupra stării morale și fizice a bolnavului. În afecțiunile renale fără insuficiență renală severă, imobilizarea prelungită la pat a bolnavilor nu este necesară și experiența demonstrează că în aceste cazuri, este recomandabilă chiar și o oarecare activitate fizică (59) (72).

b) *Tratamentul dietetic.* Regimul dietetic joacă un rol capital în tratamentul conservator al uremiei cronice. El condiționează aportul caloric și azotat și de asemenea echilibrul hidro-sodic. Regimul dietetic trebuie să fie în același timp variat și atrăgător (72).

1. Aportul protidic. Unul din obiectivele tratamentului conservator al insuficienței renale cronice este reducerea catabolismului azotat (mai ales a cataboliților azotați reprezentați prin uree). Chiar dacă problema toxicității ureei constituie o opinie diferită pentru diverși autori, totuși pare unanim acceptată ideea că principalele tulburări gastro-intestinale ale uremiei (grețuri, vărsături, anorexie, diaree etc.) ar fi datorate transformării în amoniac a ureei, care, la acești bolnavi se află în exces în lumenul intestinal (25) (84). De altfel, Sen (123), opiniază că plecînd de la uree, in vivo, se poate sintetiza fosgenul.

În afară de aceste fenomene, retenția altor produși ai catabolismului (indolii, fenolii) ar putea să-i asume un rol patogenetic în simptomatologia uremicului sau să determine apariția unor afecțiuni secundare cum ar fi guta hiperuricemică din insuficiența renală cronică.

Pentru a reduce la maximum acumularea cataboliților azotați, trebuiesc urmate două căi : a) *diminuarea aportului exogen de proteine* și b) *diminuarea producerii endogene de azot prin orientarea metabolismului protidic mai mult spre sinteză decît spre demoliția proteinelor* (25). Pentru atingerea acestui țel, o condiție esențială este un *aport caloric adecvat.* Atîta vreme cît posibilitățile de excreție ale rinichiului permit un aport proteic de cel puțin 40 g proteine/zi, corespunzător unei excreții de uree, mai mare de 15 g/24 ore, problema ratiei azotate nu se lovește de nici o dificultate majoră (72). Cel puțin 50% din această rație zilnică trebuie să provină din proteine de origine animală din cauza conținutului lor bogat în acizi aminați esențiali, fapt ce le conferă o valoare biologică deosebită (71). Fracția restantă a ratiei proteice poate fi acoperită de către proteinele de origine vegetală, sub formă de fructe, legume, feculente etc., în cantitate liberă pentru a se putea varia cu ușurință alimentația. La marele uremic, problema este mai dificilă.

Din momentul cînd excreția zilnică de uree devine inferioară valorii de 6 g/24 ore, ceea ce corespunde unei excreții de azot mai mică de 3 g/zi, aportul azotat cotidian trebuie să fie limitat la strictul minim compatibil cu posibilitățile excretorii ale rinichiului. Trebuie de accentuat că aportul proteic nu poate fi mai mic de 20—25 g/zi spre a nu se antrena tulburări de denutriție azotată. Dacă aportul caloric este insuficient, se produce o demoliție a proteinelor pentru a furniza energia necesară, ignorîndu-se necesitățile plastice ale organismului.

Cea mai mare parte a proteinelor din țesuturi este supusă la procese permanente de demoliție și resinteză, din care cauză au o viață relativ scurtă (proteinele plasmatice și ale ficatului în decurs de 10 zile se schimbă în proporție de 50%). Aminoacizii proveniți din sciziunea proteinelor tisulare, ca și cei ce provin din demoliție și din absorbția proteinelor alimentare, formează un *„pool metabolic unic"*, numit *„pool-ul aminoacizilor"*. El se constituie din tot patrimoniul complex de aminoacizi care participă activ la schimburile metabolice. Entitatea lui depinde de bilanțul dintre aminoacizii care intră și cei care sînt înlăturați. O cotă din aminoacizii pool-ului iau parte la demoliție dînd naștere la produși fenolici și mai ales, la uree. Pentru a menține organismul în echilibru azotat, trebuie ca această cotă să fie reintegrată cu dieta. Aminoacizii esențiali trebuiesc produși ca atare, în timp ce cei neesențiali pot fi sintetizați de organism plecîndu-se de la metabolismul glucidic și lipidic și utilizîndu-se ca sursă de azot, alte substanțe cu radicali aminici. Cota de azot eliminată zilnic variază în raport cu diferiți factori. Ea nu trebuie să fie sub nevoia zilnică minimă (cantitatea de azot capabilă să mențină echilibrul azotat). În acest scop, la uremicii gravi, este bine să se administreze o proteină ideală, în cantitate egală cu cota de azot minim, în speranța ca toți aminoacizii să fie întrebuințați pentru nevoile plastice ale organismului, fără a determina o creștere a dejecțiilor

azotoase. O asemenea proteină ideală ar avea o valoare biologică de 100%, însă din nefericire, așa ceva nu există. Valoarea proteinelor alimentare variază foarte mult din punct de vedere biologic : cele animale au o valoare biologică ridicată, în timp ce acele vegetale, o valoare mai scăzută. Din această cauză, cantitatea de proteine de administrat va varia în funcție de aminoacizii pe care-i prezintă. Astfel, pentru sinteza proteică este indispensabilă prezența simultană a tuturor aminoacizilor necesari în proporție judicioasă.

Nivelul caloric aproximativ va fi adaptat la uremici în raport cu greutatea și înălțimea individului respectiv și cu extrapolarea cifrelor respective la adulții de vîrstă mijlocie (la bărbați : 2 200—3 200 calorii, iar la femeie : 1 500—2 200 calorii).

Una dintre cele mai simple metode care permite adaptarea regimurilor la echilibrul bilanțului azotat constă în măsurarea excreției ureice urinare timp de 24 ore. Multiplicînd prin 3 cifra ureei urinare excretare se obține cantitatea în grame de proteine de care are nevoie bolnavul spre a nu depăși capacitatea funcțională renală existentă (26). Această metodă este foarte simplă și este și foarte aproximativă. O metodă mai precisă constă în măsurarea clearance-ului ureei sau a creatininei. Astfel, după Hamburger (60), conținutul în dietă a proteinelor în raport cu clearance-ul ureei este următorul :

Clearance-ul ureei (ml/mn)	*Conținutul în proteine al dietei*
peste 40 ml/mn	proteine în cantitate nelimitată
între 30—40 ml/mn	50—60 g proteine/24 ore
între 20—30 ml/mn	40—50 g proteine/24 ore
între 10—20 ml/mn	30—40 g proteine/24 ore
sub 10 ml/mn	25—30 g proteine/24 ore

Aportul minim de proteine va fi de 25 g/zi la adult și de 1 g/kg/24 ore la copil. Sub aceste cantități, aportul zilnic de proteine nu poate fi scăzut decît perioade scurte de timp și nu mai mult de 2 săptămîni.

Aportul protidic poate fi scăzut cu condiția ca dieta să fie bogată în acizi aminați esențiali și ca energia totală să nu fie mai mică decît 1 800—2 500 calorii/zi. În aceste condiții, cantitatea de proteine poate fi redusă numai 12 g/24 ore, la adult (40) (41). În practică este greu de administrat cei 8 acizi esențiali (1-triptofanul, 1-fenilalanina, 1-lizina, 1-metionina, 1-leucina, 1-treonina, 1-valina, 1-izoleucina).

Monasterio, Giovannetti și Maggiore (99) utilizează în acest sens albumina din ou, care are o valoare biologică optimă (două ouă/zi). Richet și colaboratorii (111) au arătat însă că fosfoamino-lipidele din ou sînt foarte acidogenetice. De altfel, a fost observată agravarea acidozei renale la bolnavii cu insuficiență renală cronică, care au

consumat ouă. Se știe de asemenea că gălbenușul de ou este bogat în acizi aminați cu conținut bogat în sulf și fosfolipide.

Monasterio și colaboratorii (40) (99) recomandă o rație optimă, cantitativ și calitativ, de acizi aminați necesari anabolismului protidic și o reducere a aportului de azot „nediferențiat" conținut în alimentele de origine vegetală. În aceste condiții, ureea endogenă poate fi utilizată ca sursă de azot nediferențiat din cauză că organismul este sărăcit în alte surse de acizi aminați neesențiali (41) (114).

În practică, bolnavul primește *„un regim de bază"* cu un conținut caloric crescut, de origine glocido-lipidică, care depășește 2 000 calorii/zi și care nu aduce decît o cantitate redusă de azot (1,5 g/24 ore), corespunzătoare proteinelor de origine vegetală conținute în făină și legume. Acest regim este hiposodat, conținînd în medie 500 mg Na/24 ore și hipokaliemic (1—2 g/zi). Pentru prepararea diferitelor mîncăruri se utilizează făină specială, săracă în azot.

La acest regim de bază, se adaugă aminați esențiali sub formă de preparate speciale (cachetele recomandate de Rose, care conțin : 0,5 g 1-triptofan, 2,2 g 1-fenilalanină, 1,6 g 1-lizină, 2,5 g 1-metionină, 2,2 g 1-leucină, 2 g D-L-treonină, 3,2 g D-L-valină și 1,4 g 1-izoleucină) sau sub formă de proteine animale naturale selectate dintre cele care posedă o valoare biologică ridicată. În această privință, ouăle constituie alimentul cel mai adecvat, compoziția lor în acizi aminați esențiali fiind cea mai apropiată de rațiile optime. Rația cotidiană constă din 2 ouă întregi ; ea poate fi admisă multă vreme la bolnavi, în timp ce preparatele de acizi aminați, chiar și sub formă de cachete, antrenează deseori o intoleranță digestivă. Dăm mai jos, după Monasterio, Giovannetti și Maggiore (100) un tabel cu cantitatea de alimente proteice de origine animală corespunzătoare, respectiv la 6 g, 12 g, 20 g, 30 g, 40 g proteine. (vezi p. urm.).

Principala dificultate practică este aceea de a convinge bolnavii anorexici să accepte un atare regim alimentar. Cînd acesta este bine tolerat el permite o diminuare importantă și stabilă a ureei sanguine, întovărășită de o ameliorare vădită a stării generale. Importanță are și urmărirea efectelor acestui regim asupra procesului de retenția a radicalilor acizi (fosfați și sulfați) proveniți din catabolismul endogen. Astfel, dacă aportul de acizi aminați sub formă de preparate artificiale anulează practic cantitatea de fosfor ingerat, administrarea sistematică a 1-metionină în dozele recomandate de Rose, determină o creștere importantă de sulf. O asemenea rație oferă în medie 500 mg/sulf/zi (o rație de carne de 100 g conține între 200-250 mg sulf). Din contra, 2 ouă întregi conțin numai jumătate din cantitatea de sulf și fosfor, decît o rație de carne echivalentă.

Alimentul	g	6 g	12 g	20 g	30 g	40 g
ouă de găină	n	1	2			
lapte de vacă proaspăt	g	180	360	600	900	1 200
brînză țărănească	g	29	58	95	140	190
schweitzer	g	21	42	70	105	140
brînză grasă	g	25	50	80	125	170
brînză de Gruyère	g	19	30	64	96	130
chișleag	g	90	180	295	390	590
caș proaspăt	g	27	54	89	135	180
parmezan	g	18	36	61	90	182
brînză grasă picantă	g	23	46	76	114	152
urdă	g	70	130	235	362	460
brînză de vaci	g	33	66	110	165	220
carne de miel	g	33	66	110	170	220
carne de iepure	g	29	58	95	140	190
carne de vacă slabă	g	29	58	95	140	190
carne de vacă semigrasă	g	29	58	95	140	190
carne de vacă f. grasă	g	35	70	120	180	240
carne de porc slabă	g	30	60	100	150	200
carne de porc grasă	g	37	74	125	190	250
carne de porc fileu	g	32	64	105	160	210
carne de viței slabă	g	30	60	100	150	200
ficat de vacă	g	29	58	95	140	190
carne porumbel	g	28	56	90	140	180
carne de găină	g	35	70	120	180	240
langustă	g	37	74	125	190	250
chefal	g	37	74	125	190	250
pește marin	g	35	70	120	180	240
știucă	g	32	64	105	160	210
morun	g	43	86	140	215	290
porumbel sălbatic	g	57	74	125	190	250
sardele proaspete	g	40	80	130	200	270
scrumbie	g	37	74	125	190	250
somn	g	37	74	125	190	250
pește sărat	g	29	58	95	140	190
thorn proaspăt	g	30	60	100	150	200
barbun	g	37	74	125	190	250
păstrăv	g	43	86	140	215	290
Echivalent proteine	g	6	12	20	30	40 gr,

Nu se poate stabili o rație fixă deoarece aceasta variază de la individ la individ. Wagner și Mitchel (cit. 25) arată că genele exercită un control strict asupra metabolismului și numai gemenii monocoriali, care posedă același patrimoniu genetic, pot avea același metabolism. Trebuie de subliniat de asemenea că metabolismul protidic sufere variații în raport cu evoluția bolii și cu anumite situații de moment. Orice stress face să varieze nevoia minimă de azot a uremicului : febra, infecțiile, traumatismele, intervențiile chirurgicale, imobilizarea la pat etc. fac să crească metabolismul protidic. Hormonii tiroidieni și glicocoticoizii măresc catabolismul, în timp ce hormonul somatotrop și hormonii androgeni au rol anabolic. Pe baza acestor considerente, se utilizează în uremie anabolizantele (42). Acești hormoni sînt eficienți numai atunci cînd este acoperită nevoia calorică.

Depleția de sodiu (61) și în mai mică măsură excesul de sodiu (91) ar crește catabolismul protidic. După Bressani și Braham (11), simpla introducere a unui litru de apă în plus, poate determina de la o zi la alta nevoia de azot. În timp ce la normali nevoia minimă de proteine este de 0,3/kg/zi (80) (115), la indivizii cu insuficiență renală, nevoia de azot ar fi de 0,54/kg/zi (67). Nu se cunoaște motivul de ce la uremic există pe de o parte, nevoia de a se reduce la minimum aportul azotat, iar pe de altă parte pentru a acoperi nevoia minimă de azot, este necesar să se administreze o mai mare cotă de proteine. Atît timp cît capacitatea de excreție renală rămîne superioară unei anumite valori, problema rației azotate nu se lovește de dificultăți grave : o reducere chiar modestă a cotei proteice este suficientă ca să mențină rația azotată în limite tolerabile. Cînd, din contra, această valoare se apropie sau scade sub cota ureogenezei minime, aportul azotat zilnic va trebui să împace cele 2 existențe contrastante determinate de capacitatea excretorie a rinichiului și de nevoile proteice minime ale organismului. Pentru motivele de mai sus, Hamburger și colaboratorii (62) recomandă administrarea unei rații proteice în raport cu debitul filtrației glomerulare, însă fără a o scădea sub cifra minimă de 0,5 g/kg/24 ore. Cînd acest tratament dietetic rămîne ineficace, acești autori recomandă a se recurge la mijloacele de epurație extrarenală sau la transplant de rinichi.

Aportul de hidrocarbonate și grăsimi. La bolnavii cu insuficiență renală cronică nu este necesară calcularea dietei în ceea ce privește aportul de hidrocarbonate și grăsimi. Restricția relativă a grăsimilor poate fi necesară atunci cînd ea poate accentua apariția unei boli arteriale asociată cu o insuficiență renală.

Aportul vitaminic. La bolnavii care au nevoie de o dietă foarte săracă de proteine, este necesară o suplimentare a aportului vitaminic. În acest sens, este recomandabil a se administra zilnic cîte 50 mg vitamina C, 15 mg Vit. B_1, 6 mg Vit. B_2, 20 γ Vit. B_{12}, 50 mg Vit. PP și 20 mg Vit. K (solubilă în apă) (59).

Aportul hidro-salin. Dacă defectul funcțional al bolii renale se datorește reducerii numărului de nefroni funcționali (12) (106) (107), care determină o supraîncărcare osmotică a nefronilor reziduali, atunci

aportul hidric trebuie adaptat la volumul diurezei, rămînînd permanent la o valoare optimă, favorabilă excreției de uree și alți cataboliți.

Echilibrul dintre volumul diurezei și excreția de uree este ușor de obținut într-o fază nu prea avansată a insuficienței renale, cînd există o poliurie datorită scăderii capacității de concentrare a rinichiului și a funcționării sale oligonefronice. În insuficiența renală gravă, din cauza pierderii sau diminuării puterii de autoreglare hidrică din partea rinichilor eventuale erori de hidratare pot duce la consecințe foarte periculoase. Pentru controlul echilibrului hidric este utilă determinarea constantă a greutății, a presiunii arteriale și a osmolarității plasmatice. Administrarea forțată de apă, în tentativa de a elimina cataboliții în cantitate crescută (ser glucozat intravenos) nu poate decît agrava tabloul clinico-umoral, deoarece puținii nefroni funcționanți lucrează deja sub o mare încărcare osmotică și o administrare de apă în plus ar putea avea două consecințe : a) *o pierdere de apă și sare prin nefroni în urma diurezei osmotice,* sau b) *o stare de hiperhidratare.* Din punct de vedere clinic, pot fi întîlnite următoarele aspecte :

a) Deshidratare prin deficit de apă pură *(deshidratare celulară).*

b) Deshidratare prin pierdere de sare *(deshidratare extra-celulară).* Ea apare în insuficiențele renale tratate prin cantități excesive de ser glucozat.

c) Hiperhidratare prin exces de apă pură ; apare în urma *formării apei endogene.*

d) Hiperhidratare extra-celulară prin *exces de apă și sare.*

Cele patru eventualități clinice survenite în urma dezechilibrului hidro-salin se prezintă din punct de vedere simptomatologic diferit, fapt ce permite diagnosticarea lor chiar înainte de determinarea constantelor electrolitice din sînge.

În nefropatiile ce se însoțesc de diureză abundentă, pierderile de apă vor fi compensate printr-un aport suficient de băuturi spre a se evita o deshidratare extra-celulară prejudiciabilă funcției renale. Aportul hidric trebuie armonios repartizat pe tot ansamblul nictemeral, prescriindu-se în timpul nopții una sau două prize de lichide, pentru a se preveni deshidratarea nocturnă, favorizată de creșterea diurezei în clinostatism (72).

Este necesară menținerea unei poliurii rezonabile, deoarece clearance-ul ureei crește cu debitul diurezei. Trebuie să se evite și orice exces invers, care ar putea duce la o hiperhidratare, prin determinarea zilnică a tensiunii arteriale, a greutății și a osmolarității plasmatice și urinare. Oliguricii și bolnavii la care se produce o cantitate mare de apă endogenă sînt mai predispuși la hiperhidratare celulară (63). Scăderea osmolarității plasmatice și invazia cu apă a sectorului celular (hiperhidratare celulară) determină apariția următoarelor simptome : *simptome digestive* (anorexie totală, vomică, repulsie pentru lichide), *astenie extremă, crampe musculare* și *manifestări psihice.* În stadiile avansate, apar convulsii generalizate și comă. Hiperhidratarea celulară reduce diureza și facilitează retenția azotată, datorită atît diminuării funcției renale cît și creșterii catabolismului azotat (92) (120). Agravarea insuficienței renale în cursul hiperhidratării celulare s-ar datora tumefierii celulare și obliterării consecutive a lumenului tubular (ca în nefroza osmotică). Pentru diagnosticul acestei stări sînt importante de determinat hiponatremia și osmolaritatea plasmatică eficace. Tratamentul constă din administrarea de soluții saline hipertonice (ser clorurat hipertonic 10—20%) sau sustragerea de apă.

O introducere insuficientă de apă la uremici produce o serie de tulburări în raport cu gradul deteriorării funcției rinichiului. Dacă rinichiul conservă o funcție tubulară eficace, se produce o diminuare a diurezei cu o creștere a retenției azotate. Cînd rinichiul este grav compromis, diureza se menține printr-un mecanism osmotic obligatoriu, fapt ce duce la un *bilanț hidric negativ cu deshidratare celulară.* Acest fapt este mai rar întîlnit din cauza senzației de sete. Aceasta nu poate compensa totdeauna introducerea intravenoasă de soluții saline hipertonice ; clinic bolnavii prezintă : sete intensă, anorexie, uscăciunea limbii, semne psihice (anxietate, somnolență, crampe musculare). Un semn important este hipertensiunea arterială. Ea poate conduce la comă și moarte. Osmolaritatea plasmatică și natremia sînt crescute. Tratamentul constă din administrarea de apă pe cale orală sau intravenoasă.

În faza finală a insuficienței renale, se instalează o oligurie progresivă și inexorabilă, care nu poate fi corectată prin mărirea aportului de lichide.

Aportul sodic. Rinichiul normal este capabil să mențină volumul și omeostaza constituțională a lichidelor din organism în limite destul de largi ale aportului de Na. Astfel, restricția dietetică de sodiu cauzează numai o depleție minoră a corpului în Na, deoarece mecanismele de adaptare sînt atît de eficiente, încît urina excretată este virtual lipsită de acest electrolit (136). În pofida variațiilor mari ale aportului de sodiu (restricții mari sau încărcări moderate de Na), organismul reușește să mențină constante atît volumul cît și concentrația plasmatică de sodiu și odată cu ele, filtrația glomerulară și fluxul plasmatic renal (81). Rinichiul bolnav, din contra, este incapabil să compenseze variațiile în plus sau în minus ale ingestiei de sodiu. Cînd deficiența funcțională renală progresează, abilitatea rinichiului de a compensa încărcările extreme de sodiu descrește, încît o restricție

rigidă determină o pierdere marcată a acestui cation în organism, o diminuare a volumului lichidului plasmatic, diminuarea filtrației glomerulare și retenția produșilor rezultați din metabolismul protidic (75) (81). *Aportul excesiv de sodiu* determină apariția sau creșterea sindromului edematos prin hiperhidratare celulară, agravarea hipertensiunii arteriale și instalarea insuficienței cardiace congestive. Acumularea de sodiu conduce la creșterea apei în sectorul extracelular spre a menține nealterată presiunea osmotică, la creșterea ponderală și la apariția unor edeme mari sau anasarcă. Diagnosticul se pune pe existența edemelor și creșterea ponderală. Sînt scăzute natremia, osmolaritatea eficace, hematocritul, proteinele totale. Tratamentul constă din suspendarea aportului de sodiu, administrarea de sorbitol hipertonic per os, manitol hipertonic per os și în fine dializa peritoneală (93).

Restricția excesivă de sodiu. Suspendarea sodiului la un uremic este un abuz terapeutic încă frecvent. Rinichiul grav lezionat nu reține Na fiind supus la o natriureză obligată. Dacă compensarea acestui cation nu este corectată, se produce *o deshidratare extracelulară* prin reducerea capitalului de sodiu și o scădere a fluxului plasmatic renal. Rezultatul va fi o diminuare a filtrației glomerulare și o exacerbare a sindromului uremic. Din punct de vedere clinic, deshidratarea extracelulară se manifestă prin astenie marcată, tulburări cutanate (piele hipotonică, pliuri persistente). Lipsa setei o deosebește de deshidratarea celulară prin pierdere de apă. Biologic se caracterizează prin hemoconcentrare cu creșterea hemocritului și a protidemiei, osmolaritatea plasmatică este foarte crescută. Pentru diagnostic este importantă cercetarea sodiului în urină (Hamburger). Dacă deshidratarea extracelulară se datorește pierderii pe cale digestivă sau sudorală, urinele nu prezintă deloc Na. Dacă rinichiul este cauza pierderii de sodiu, în pofida deshidratării extracelulare, va exista o natriureză. Tratamentul constă din administrare de sare și proscrierea apei.

Tratamentul insuficienței renale cronice variază în raport nu numai cu severitatea azotemiei ci și cu abilitatea rinichiului de a excreta sodiul. Din aceste motive, există o diferență *în modul de a trata bolnavul uremic edematos* față de *bolnavul uremic needematos*

a) *TRATAMENTUL BOLNAVULUI UREMIC NEEDEMATOS*

Chiar înainte de a deveni edematos, un bolnav cu insuficiență renală cronică este pînă la un moment anumit depletic. Această depleție de volum poate fi determinată de diaree, vărsături (foarte frecvente la uremici), de pierderi insidioase de Na și a unei restricții de sare. Înainte de începerea tratamentului este necesară determinarea greutății corporale, clearance-ul creatininei, concentrațiile plasmatice de Na, K, CO_2, Cl și uree. În acest timp se supune la o dietă restrictivă de

proteine de 30—40 g (adică 0,5—0,7 g/kg/corp/24 ore) suficientă pentru a preveni o balanță proteică negativă (46). Această dietă determină scăderea ureei și reduce valoarea plasmatică a K, PO_4, SO_4 ca și a ionului de hidrogen, pe care rinichiul trebuie să-l excrete. Anorexia, grețurile, vărsăturile, starea generală proastă, letargia și somnolența pot fi înlăturate, iar acidoza, hiperkaliemia, hiperazotemia, valorile crescute de PO_4 și SO_4, cu simptomele lor respective sînt corectate sau cel puțin ameliorate (75). Trebuie de reamintit că dieta respectivă de proteine are un conținut redus de Na, din care cauză este necesară administrarea unui supliment de sodiu, pentru ca dieta să conțină aproximativ 6 g NaCl (100 mEq) de Na/zi). După instituirea restricției de proteine și a dietei cu 6 g sare, bolnavul este ținut sub control timp de 7—10 zile. Dacă în acest interval de timp el pierde în greutate prea mult, cantitatea de sodiu se crește imediat. Dacă greutatea se menține la aceleași valori sau crește numai puțin, el este menținut la regimul de mai sus întreaga perioadă de 10 zile, determinîndu-i-se clearance-ul creatininei, electroliții și ureea din sînge. După această perioadă, rația zilnică de sare se crește timp de 10 zile cu cîte 1 g/zi. Creșterea ingestiei de sare cu aceeași cantitate zilnică de 1 g se continuă atîta vreme cît clearance-ul creatininei continuă să se îmbunătățească și nu apar edeme. În cazul apariției edemelor, suplimentul de sodiu se descrește cu 1 g/zi, în care timp se urmărește cu atenție ponderea corporală a bolnavului. Dacă greutatea descrește cu mai mult de 1 kg/zi, atunci se crește suplimentul de sare. În cazul reinstalării edemelor, suplimentul de sare se descrește din nou cu 0,5—1 g, la intervale de 7—10 zile, pînă ce ele dispar. Prin această metodă, clearance-ul creatininei poate fi crescut cu 15—50%. La unii bolnavi se poate obține și o scădere semnificativă a ureei din sînge.

b) *TRATAMENTUL BOLNAVULUI UREMIC EDEMATOS.* Bolnavul cu insuficiență renală cronică însoțită de edeme trebuie supus la o dietă redusă de proteine (30—45 g/zi) ca și cel needematos, însă, în plus el are nevoie de o restricție de apă și sare, care depinde de gradul infiltrației hidrice și de concentrațiile plasmatice ale sodiului. Dacă, pe lîngă edeme se observă hiponatremie și insuficiență miocardică, administrarea de sare este restricțională, nedepășind 500 mg/24 ore, iar apa este admisă în cantități de 300—500 ml, pînă dispare edemul și hiponatremia. Cînd nu există hiponatremie, restricția de apă este puțin severă, permițîndu-i-se bolnavului să ingere 250—1 000 ml apă/zi. În urma corecției hiponatremiei și a insuficienței cardiace, se poate observa o ameliorare semnificativă și a funcției renale. Ulterior bolnavul poate primi și o rație de sodiu gradată, care nu poate depăși creșterea zilnică de 500 mg Na.

Tratamentul bolnavului azotemic cu acidoză

Acidoza metabolică, care este cel mai important și constant simptom ce însoțește uremia severă, se corectează, cel puțin în parte, printr-o dietă restrictivă în proteine și grăsimi. În cazurile de acidoză importantă (CO_2 sub 17 mEq/l), se vor administra alcaline pentru a modifica această stare și a crea bolnavului o senzație de bine. Cînd lipsesc edemele și insuficiența cardiacă, acidoza poate fi tratată prin bicarbonat de sodiu sau prin soluția Shohl, pe care bolnavii o iau cu mai multă plăcere. Prin această alcalinizare, o cotă de 35—50% din cantitatea de sodiu necesară este suplimentată de această soluție, care conține : 98 g citrat de sodiu hidratat și 140 g acid citric, dizolvate în 1 000 ml apă. În acest mod, 1 ml soluție Shohl conține 1 mEq Na. Pentru un bolnav care are nevoie de 85 mEq Na/zi (aproximativ 5 g NaCl) se va prescrie o dietă sodică ce conține 2 g NaCl (34 mEq Na) și 4 g $NaCO_3H$ (50 mEq Na) sau 50 ml soluție Shohl, în doze fracționate și diluate.

În cursul corectării acidozei prin administrare de bicarbonat de Na sau soluția Shohl, va trebui determinată rezerva alcalină pentru a se observa la timp apariția alcalozei. Cînd, după administrarea de bicarbonat de Na sau de soluție Shohl, apar edeme, sărurile alcaline vor fi diminuate și înlocuite prin amphogel, care facilitează eliminarea ionilor de hidrogen și cei de PO_4 și SO_4 prin tubul digestiv.

2. *CORECTAREA TULBURĂRILOR ELECTROLITICE*

Dacă nu se poate stabili o corespondență riguroasă între perturbațiile umorale și semnele clinice generate de ele, totuși cercetarea lor la bolnavii cu insuficiență renală cronică are importanță deosebită pentru că cunoașterea și corectarea lor la timp pot influența simptomologia și evoluția bolnavului uremic. Acest control permanent se referă mai ales la echilibrul acido-bazic, kaliemie, calcemie etc.

a) *Controlul echilibrului acido-bazic* are o importanță deosebită, deoarece acidoza metabolică beneficiază foarte mult de tratamentul dietetic și medicamentos. Se revine asupra acestor probleme pentru a se analiza cîteva aspecte mai deosebite. Cel mai adesea, acidoza este determinată de retenția fosfaților, sulfaților și a acizilor organici eliberați de către catabolismul celular și ulterior reținuți în sînge din cauza insuficienței renale. În mod normal, administrarea de alcaline (bicarbonat sau citrat de natriu) ar putea corecta cu ușurință această stare, însă din cauza tulburărilor cardio-vasculare pe care le prezintă acești bolnavi, ea nu poate fi efectuată decît cu foarte mare prudență, mai ales la hipertensivi și la cei cu natriureză redusă. În unele cazuri în care diminuarea pH-ului este atît de importantă încît pune în pericol viața bolnavului, acidoza trebuie corectată prin utilizarea unei amine-tampon (THAM : trihidroxi-metilaminometan), care se comportă ca un acceptor de proton, fără pericolul substanțelor sodate. Administrată pe cale digestivă, această substanță este absorbită de intestin și nu produce o creștere mare a osmolarității plasmatice, THAM-ul (trisaminol, THAM-Abbott, Trometaminum) se utilizează mai frecvent în perfuzii intravenoase în doze de 250—500 ml (8,3 ml/kg/corp), în decurs de 1—2 ore. O injectare rapidă determină hipoglicemie, hipokaliemie și tulburări respiratorii. Soluția izotonică de THAM (0,3 M) se poate dilua cu ser glucozat, ser fiziologic sau ser bicarbonat pentru a se obține soluții de 0,15—0,10 M. Se găsesc flacoane de 250 și 1 000 ml gata preparate (Haussmann — Elveția ; R. Bellon — Franța).

Corecția acidozei este pur paliativă și nu durează decît în timpul administrării medicamentului.

Acidoza hipercloremică din nefropatiile interstițiale cronice cu interesare tubulară distală este mai ușor de corectat. În aceste cazuri, administrarea de citrat sau bicarbonat de sodiu permite compensarea acidozei (72). Dozele administrate depind de excreția zilnică de clorură de sodiu și de rezervă alcalină. Ele oscilează în jurul cantității de 100 mEq/zi. În stadiul avansat al insuficienței renale cronice, acidoza trebuie să fie corectată cu prudență din cauza riscurilor mari pe care le comportă o terapie antiacidozică prea brutală.

În cursul evoluției unei insuficiențe renale poate fi întîlnită și o *alcaloză*, mai ales cînd se produce o spoliere a ionilor de H^+ (vărsături repetate).

Constatarea unei alcaloze la un uremic trebuie să sugereze existența unor pierderi digestive, care contrabalansează acidoza metabolică. Deși, în principiu, acest fenomen pare oarecum favorabil, o asemenea pierdere poate duce la deshidratarea extracelulară și o hipokaliemie periculoasă. Pierderile digestive prin diaree, frecvente la uremic, exercită o acțiune inversă asupra echilibrului acido-bazic și au tendința de a agrava acidoza.

Controlul kaliemiei bolnavilor cu insuficiență renală cronică

La bolnavii uremici, *hiperkaliemia* apare relativ tardiv, în momentul instituirii oliguriei și deteriorării importante a funcției renale. Cînd apariția ei este precoce, trebuie căutată cauza care constă de obicei într-o eroare terapeutică sau dietetică. Hiperkaliemia poate fi determinată de ingestia unei cantități excesive de fructe, legume și feculente sau de administrarea sărurilor de înlocuire a clorurii de sodiu, cum ar fi sarea fără sodiu, asodil, sarea dietetică Bouillet etc. Trebuie atrasă atenția bolnavilor asupra inconvenientelor generate de ingerarea sărurilor de substituție. Cînd privațiunea de sare este greu suportată și bolnavul prezintă anorexie completă, se poate administra

o cantitate minimă de sare (0,5—1 g/zi) pentru a asigura sapiditatea regimului.

În ultimul stadiu al uremiei cronice, hiperkaliemia şi coexistenţa ei cu acidoza constituiesc pericole mari pentru miocard. În aceste circumstanţe, restricţia de potasiu prin alimentaţie este insuficientă şi este necesar a se recurge la administrarea de rezine schimbătoare de ioni, cum ar fi polysterène sodique (Kayexalat—Winthrop) (34). Acestea se administrează per oral în doze de 30—60 g/zi, sau sub formă de clisme în doze de 20—30 g. În cazurile grave însoţite de modificări electrocardiografice şi crampe musculare, pe lîngă medicaţia de mai sus, se vor administra perfuzii de ser glucozat hipertonic 30% cîte 1 000 ml şi gluconat de calciu 10%, cîte 20—30 ml. În perfuzie se va adăuga 10—20 U.I. insulină ordinară în scopul de a accelera transportul spre celulă a glucozei şi potasiului. Introducerea de calciu în tratamentul acestor bolnavi este necesară pentru compensarea efectului hiperkaliemiei asupra excitabilităţii miocardice. Nu trebuie neglijată în această perioadă, administrarea de Kayexalate de sodiu în doze mari şi repetate, precum şi corectarea acidozei prin injectarea intravenoasă de lactat sau bicarbonat de sodiu (1 litru de lactat de Na 1/6 M, la care se adaugă 100 g glucoză şi 2 g gluconat de calciu).

Hipokaliemia este o eventualitate mult mai rar întîlnită în insuficienţa renală cronică. Ea trebuie corectată atunci cînd atinge un grad important (sub 3,5 mEq/l) şi cînd se întovărăşeşte de tulburări clinice sau electrocardiografice. Corectarea hipokaliemiei se face prin dietă (portocale) şi săruri de potasiu în pulbere sau poţiune. Un gram de K poate fi găsit în : 1,9 g ClK, în 3,3 g citrat de K sau în 6 g gluconat de K. Cînd potasiul nu se poate administra per os, se va da cîte 0,5 g intravenos. Introducerea prea bruscă (mai mult de 0,50 g K/oră) poate produce accidente foarte grave pentru muşchiul cardiac, prin transformarea sectorului extracelular hipopotasic într-unul hiperpotasic. Trebuie de reamintit că injectarea prea rapidă de K poate deslănţui, la bolnavii cu hipocalemie, o criză de tetanie. Pentru acest motiv, în cursul perfuziei se poate adăuga şi gluconat de calciu. Gluconatul de calciu poate fi injectat şi preventiv, înaintea perfuziei de K.

Corectarea metabolismului calciului şi a fosforului la uremici

Cînd apar crize de tetanie se va injecta intravenos gluconat de calciu 20—30 ml din soluţia 10%. În caz de decalcifiere (dureri şi semne de rahitism) se vor administra săruri de calciu, vit. D_2 şi anabolizante (testosteron, steranabol, naposim, decadurabolin).

Tratamentul hiperfosfatemiei constă din administrarea de hidroxid de aluminiu (30—50 ml), la fiecare masă, care reduce absorbţia intestinală de fosfor. În unele nefropatii şi mai ales la cele din mielom multiplu sau sarcoidoză, se poate observa o *hipercalcemie importantă*. Aceasta se tratează prin administrarea de EDTA (chelatori) şi prin corectarea concomitentă, a tulburărilor hidro-electrolitice asociate.

3. *CORECTAREA TULBURĂRILOR CLINICE*

O parte din semnele clinice de insuficienţă renală cronică se datoresc tulburărilor umorale, o altă parte, tulburărilor vasculare ale nefropatiei. Ele sînt asociate în grade deosebite la fiecare bolnav.

a) *Tratamentul tulburărilor cardio-vasculare*

Terapeutica hipertensiunii arteriale este o problemă controversată şi dificilă de realizat. Reducerea hipertensiunii arteriale este recomandabilă din cauză că înlătură supraîncărcarea cordului şi diminuă apariţia şi progresiunea leziunilor renale, care pot agrava şi mai mult nefropatia care a determinat apariţia insuficienţei renale. Pe de altă parte, hipertensiunea renală constituie un factor compensator care permite o irigare mai eficientă a glomerulilor reziduali şi deci o filtraţie mai eficientă. Din această cauză, reducerea ei se face de la caz la caz.

Este *inutilă tratarea unei hipertensiuni moderate şi asimptomatice*. Vor fi *tratate energic hipertensiunile arteriale grave*, cu valori diastolice crescute, dacă valorile azotemiei nu trec de 1 g‰. O terapie antihipertensivă prelungeşte viaţa bolnavului (64).

Printre medicamentele utilizate ca tratament de fond, cei mai maniabili sînt derivaţii de Rauwolfia serpentina şi printre aceştia, îndeosebi metoxideserpidine (décaserpyl-Roussel). Acţiunea bradicartizantă a acestor derivaţi compensează util acţiunea tahicardizantă a hidrazinoftalazinelor (hipazin, népresol-Ciba). Hidrazionoflatazinele nu produc reducerea fluxului plasmatic renal, în schimb produc tulburări gastrice din cauza dozelor mari necesitate de un tratament activ (100—200 mg/zi). În formele grave şi rebele de hipertensiune arterială, se pot utiliza derivaţii de guanetidină (isméline-Ciba), care au un efect hipotensor puternic şi care produc, ca şi ganglioplegicele, o hipotensiune ortostatică foarte jenantă pentru bolnav şi adesea, fenomene de retenţie urinară. Aceeaşi remarcă este valabilă şi pentru alfa-metil-dopa (Aldomet-Merck), hipotensiv foarte activ.

Rosenheim şi Ross (116) administrează în crizele de encefalopatie hipertensivă sau de edem pulmonar, acut, reserpină intramuscular, 0,5 mg sau doze mici (intravenos) de bromură de hexametoniu, iar Seldin şi colaboratorii (124) doze mici de amital sodic. În aceste crize este contraindicată administrarea sulfatului de magneziu pentru că poate agrava hipermagnezemia deja existentă.

Utilizarea diureticelor la bolnavii uremici cu hipertensiune arterială a suscitat numeroase discuţii din cauza unei eventuale agravări a funcţiei renale. Această eventuală agravare are caracter pur funcţional şi nu justifică nici într-un caz neîntrebuinţarea diureticelor. Pentru clearance-urile creatininei endogene inferioare valorii de 20 ml/mn, singurele diuretice acceptabile sînt cele cu impact la nivelul ansei Henle. Posologia trebuie adaptată în funcţie de gradul insuficienţei renale. Cîteodată este necesară şi administrarea concomitentă a medicamentelor urico-eliminatoare sau urico-inhibatoare de sinteză.

În două circumstanţe, salidiureticele sînt contraindicate :

— în unele hipertensiuni arteriale maligne cu fugă urinară de Na, responsabile de o deshidratare extracelulară prin lipsă de sare, cu hipotomie plasmatică (sindromul Barraclough), şi

— în hipertensiunile arteriale agravate prin diuretice printr-o stimulare a sistemului renină-hipertensină, indusă de hipovolemie.

În insuficienţele renale cronice avansate, independent de natura edemului (nefrotic sau cardiac) şi de felul hipertensiunii arteriale se recomandă furosemida. Înainte de începerea hemodializei interative şi în cazurile de insuficienţă renală cu clearance-ul creatininei între 5—10 ml/mn, administrarea furosemidei (lasix, lasilix, furosemidă, furathril) are rolul de a păstra o diureză de 1—2 litri/24 ore, care ameliorează clearance-ul ureei şi păstrează mai bine controlul echilibrului hidroelectrolitic (82). Tratamentul cu furosemidă este întotdeauna justificat cînd diureza scade sub 1 000 ml/mn. El nu modifică prognosticul insuficienţei renale, însă permite bolnavului să treacă o perioadă de adaptare de cîteva zile sau săptămîni, necesară începerii tratamentului prin hemodializă iterativă. În cursul hemodializelor cronice, administrarea de furosemidă permite păstrarea unei diureze reziduale bune, între şedinţele de epurare.

Tratamentul insuficienţei cardiace. Insuficienţa cardiacă este evoluţia firească a hipertensiunii arteriale ; în afară de factorii hemodinamici, la apariţia ei concură anemia şi tulburările miocardice de origine metabolică. De obicei, insuficienţa cardiacă este globală, congestivă şi cu supraîncărcare pulmonară. La baza tratamentului tonicardic stă digitalina. În acest sens, se recomandă utilizarea preparatelor cu acţiune rapidă şi cu efect mai puţin bradicardizant, din grupul lanatozidelor (lanatozid C fiole a 0,4 mg pentru injecţii intravenoase cîte 1—3 fiole/zi sau dragele de 0,25 mg cîte 4—8/zi, sau soluţie 10% cîte 12—15 pic. de 2 ori/zi ; Cédilanide-Sandoz fiole a 2 ml conţinînd 0,2 mg desacetillanatozid C în administrare intravenoasă cîte 1—3 fiole/zi ; isolanid (RPU) în aceeaşi posologie. La bolnavii cu hipokaliemie importantă, întrebuinţarea digitalicelor

trebuie să fie prudentă. Tratamentul insuficienţei cardiace duce şi la ameliorarea funcţiei renale.

b) *Tratamentul tulburărilor digestive din uremia cronică*

Intoleranţa digestivă datorită anorexiei, greţurilor şi vărsăturilor, care interzice orice alimentare şi duce la o spoliere hidro-electrolitică importantă este susceptibilă de a agrava o insuficienţă renală cronică. Pentru a împiedica cît mai precoce această secvenţă simptomatologică defavorabilă, se recurge de urgenţă la o alimentare parenterală. Pentru tratamentul vărsăturilor, cele mai indicate medicamente sînt clorpromazine (plegomazin-RPU, Largactyl-Spécia, propafenin-RDG, aminazin-URSS, clorpromazin-RSC) şi fenotiazinele (clordelazin, doxergan-Spécia, megaphen-Bayer) care sînt mai active decît atropina. Un efect anti-emetic îl exercită de asemenea şi metoclopramida. Pentru a facilita toleranţa alimentară, anti-emeticele vor fi administrate înainte de masă. Medicamentele amintite mai sus sînt active şi *contra sughiţului rebel* foarte penibil pentru bolnav. Apariţia subită a unui sughiţ incoercibil, întovărăşit de jenă toracică dureroasă, poate constitui un semn premonitoriu pentru existenţa unei pericardite (72).

Diareele sînt foarte frecvente la uremici şi atîta vreme cît ele nu tulbură prea mult deperdiţia hidro-electrolitică trebuiesc respectate din cauza rolului lor vicariant. Cînd ele devin prea importante şi supărătoare pentru bolnav, pot fi cu succes curate prin administrarea de opiacee (extract thebaic, elixir paregoric).

Apariţia unei *stomatite* şi ulterior a *parotiditei* este foarte tardivă şi totdeauna de prost augur pentru bolnav. Tratamentul este de obicei preventiv şi constă din igienă bucală.

c) *Tratamentul tulburărilor neuro-musculare ale uremicului*

Multe din simptomele neuro-psihice din uremia cronică se datoresc tulburărilor echilibrului hidro-electrolitic (hiperhidratarea sau deshidratarea, hipo sau hiperkaliemie, hipermagneziemie, hipocalcemie) şi acidobazic (acidoză). În cursul puseelor hipertensive însoţite de edem cerebro-meningeu apar crize convulsivante generalizate sau localizate şi accidente senzoriale. Acestea regresează sub acţiunea medicamentelor hipotensoare, însă persistă încă o perioadă de timp (cîteva ore) după revenirea cifrelor tensionale la valoarea lor anterioară. Convulsiile care apar în afara creşterilor tensionale mari, pun probleme dificile de tratament. În aceste cazuri, utilizarea unor sedative ale sistemului nervos central, cum ar fi sulfatul de magneziu, este proscrisă din cauza hipersulfatemiei şi a hipermagneziemiei deja existente la aceşti bolnavi. De asemenea, întrebuinţarea soluţiilor cu încărcare osmotică ridicată (serul glucozat hipertonic) în scopul redu-

cerii edemului cerebro-meningeu, trebuie să fie făcută cu foarte mare prudenţă din cauza pericolului pe care-l prezintă supraîncărcarea circulatorie.

Agitaţia motorie, neliniştea şi insomnia se tratează cu derivaţi ai fenotiazinei sau cu clisme de cloral hidrat (3 g în 120 ml apă). Se vor prescrie de asemenea vitamine din grupul B şi în special piridoxina (vit. B_6) în administrarea parenterală sau per os.

d) *Tratamentul tulburărilor sistemului nervos periferic la uremici*

De cînd viaţa bolnavilor cu uremie cronică a putut fi prelungită prin aplicarea mijloacelor de epuraţie extra-renală, aceste tulburări se observă mai frecvent (1) (38). De obicei, polinevrita apare în stadiul tardiv al bolii, cînd bolnavii sînt denutriţi şi au o stare generală profund alterată. *Polinevrita uremică* se traduce printr-o atingere senzitivo-motorie predominantă la membrele inferioare. Primele manifestări sînt reprezentate de parestezii distale. Apar apoi, abolirea reflexelor osteotendinoase, stepaj şi diminuarea vitezei de conducere nervoasă (18) (33). Tratamentul polinevritei uremice este foarte descurajator şi vitaminoterapia, chiar în doze mari, nu o ameliorează decît parţial şi inconstant. Algiile grave şi rebele obligă întrebuinţarea opiaceelor.

e) *Terapeutica tulburărilor osteo-articulare din uremia cronică*

Deşi creşterea uricemiei depăşeşte în general valoarea de 80 mg/‰, *manifestările articulare* sînt relativ rare şi se aseamănă simptomatologic cu crizele de gută primară (112). Colchicina rămîne cel mai bun tratament al acceselor gutoase. Ea trebuie administrată cu prudenţă. În cazurile foarte grave se poate recurge şi la glicocorticoizi, în doze moderate de 20 mg prednison/zi, sub protecţie de alcaline. Este formal prescrisă fenilbutazona (şi indometacina).

f) *Tratamentul anemiei şi hemoragiilor la bolnavii cu uremie cronică*

Atîta vreme cît numărul hematiilor nu este mai mic de 3 milioane/mmc, *anemia din insuficienţa renală cronică* este relativ bine tolerată. Corecţia ei devine necesară cînd este mai importantă şi determină o astenie marcată şi alte simptome clinice. În acest sens, se administrează transfuzii cu hematii deplasmatizate, supraveghindu-se permanent tensiunea arterială şi starea pulmonilor. În lipsa sîngelui deplasmatizat, se pot utiliza flacoane cu sînge integral (după sedimentarea hematiilor şi decantarea plasmei).

g) *Tratamentul altor simptome ale sindromului uremic*

Trebuie de subliniat că nu există un tratament eficace la *pulmonite uremice*, în afară de cel metabolic general.

P r u r i t u l, simptom frecvent şi dezagreabil al uremiei, poate fi ameliorat prin igiena pielii, tranchilizante (diazepam) şi fenotiazinice. În ultimul stadiu al bolii, pot apare hemoragii *gingivale* şi bucale, purpură, melenă etc., care sînt foarte greu de tratat şi care constituie elemente de prognostic defavorabil.

4. *PREVENIREA ŞI TRATAMENTUL FACTORILOR DE AGRAVARE A INSUFICIENŢEI RENALE CRONICE*

Majoritatea medicamentelor aşa-zise stimulante ale funcţiei renale sînt nu numai inutile, ci uneori chiar periculoase. La insistenţele bolnavilor pot fi admise asemenea medicamente cu condiţia esenţială ca ele să aibă origine vegetală şi să nu impună restricţii dietetice sau tratamente majore. Trebuie de reamintit cu această ocazie, că nici un mijloc terapeutic actual nu este capabil să oprească în loc evoluţia unei nefropatii cronice din momentul depăşirii momentului cînd intervenţia etiopatogenică ar fi fost eficientă.

Nefrotoxicitatea unor anumite substanţe, accentuată şi de existenţa nefropatiei, obligă la prudenţă şi la proscrierea lor în insuficienţa renală cronică. Astfel, nu se vor administra la uremicii cronici, *unele antibiotice cu nefrotoxicitate mare* (kanamicina, viomycine, colimicina, polmixina B, streptomicina) (16) (76) (77) (78), *antisepticele urinare* (nitrofurantoin) (119), toţi *derivaţii sulfamidelor*, *săruri metalelor grele* (bismut, arsenic), unele *diuretice*, *produşii de contrast* pentru urografie, *sedativele*, *analgezicele*, *anestezicele şi opiaceele* (29).

Mai devreme sau mai tîrziu, tratamentul conservator al insuficienţei renale este incapabil să corecteze numeroasele şi profundele tulburări clinice şi umorale ale bolii. Din acest moment, singura posibilitate de supravieţuire a bolnavilor cu uremie cronică o oferă utilizarea epuraţiei extra-renale şi cînd există condiţii, transplantul de rinichi.

EPURAŢIA EXTRA-RENALĂ

Epuraţia extra-renală, metodă utilizată altă dată numai în insuficienţa renală acută, s-a dovedit că poate aduce servicii tot atît de importante şi în uremia cronică. Trebuie de menţionat că în timp ce în insuficienţa renală acută, această metodă este capabilă să salveze bolnavi în alt mod pierduţi, permiţînd substituirea funcţiei depuratoare renale pe o perioadă limitată de timp în care rinichii sînt incapabili să funcţioneze normal, în insuficienţa renală cronică, metoda dialitică nu

constituie un remediu definitiv, ci permite doar ameliorarea funcționalității compromise a unui rinichi cronic insuficient.

Dintre metodele de epurație extra-renală merită atenție deosebită *dializa intestinală, dializa peritoneală, hemodializa prin rinichi artificial, exsanguinotransfuzia* și *transplantarea renală.*

1. Dializa intestinală. Introdusă ca metodă de epurație extra-renală de Maluf în 1948 (87) și perfecționată ulterior de Hamburger (54), de Fieschi și Baldini (33), dializa intestinală, împreună cu cea peritoneală și hemodializa prin rinichi artificial, constituie una dintre mijloacele de epurație clasice, menționată totdeauna în tratatele de nefrologie.

Spre deosebire de rinichiul artificial, unde transferul se efectuează prin intermediul unei membrane de celofan, dializa intestinală utilizează în locul acesteia, peretele intestinal viu. Contraindicațiile restrînse, tehnica relativ simplă și posibilitățile largi de corectare rapidă a dezechilibrului hidro-electrolitic și acido-bazic, compensează pe deplin moderata însă constanta putere depurativă a dializei intestinale. Tehnica utilizată de Fieschi și Baldini constă din introducerea cu ajutorul unei sonde cu trei căi (în lipsa ei sonda Miller-Abbott sau chiar două sonde duodenale acolate între ele) a soluției dializante adaptate fiecărui caz în parte. Lichidul dializant are, în general, următoarea compoziție (55) (56) (126) : zaharoză : 80 g, glucoză 8 g, clorură de K 0,2 g, clorură de calciu 0,5 g, clorură de Na 0,7 g, sulfat de sodiu 2 g, fosfat de Na 0,05 g, bicarbonat de Na 1—2 g și apă distilată 1 000 ml. În tot cursul ședințelor de dializă, lichidul de epurație se menține la temperatura de 30°C, debitul său de perfuzie fiind în medie de 1—2 litri pe oră. În caz de anurie, se recomandă eliminarea din compoziția lichidului dializat a fosfatului monosodic (NaH_2PO_4) și a sulfatului de sodiu (Na_2SO_4). Ședințele durează de obicei 5—7 ore. Ele se pot repeta la 1—3 zile, în raport cu starea bolnavului și cu gradul modificărilor hemato-chimice. În timpul perioadei de cură se vor controla permanent tensiunea arterială, punctul crioscopic al sîngelui, hematocritul, ionograma și electrocardiograma (54) (55) (56). Hamburger recomandă ca bolnavul în cursul ședinței de dializă intestinală să fie așezat pe un pat-balanță pentru a se controla permanent variațiile ponderale. Trebuie de subliniat că dializa intestinală are o valoare deosebită ca metodă eficace pentru deshidratarea organismului în care o terapie inadecvată modifică echilibrul hidric al uremicului.

Prin controlul permanent al perfuziei și armonizarea concentrației dializantului la starea clinică și hidroelectrolitică a bolnavului, se pot evita creșteri ale tensiunii arteriale și alte incidente neplăcute. Rezultatele terapeutice favorabile obținute prin această simplă metodă de epurație extra-renală, nu se datoresc numai efectului ei depurativ, ci mai mult maniabilității sale largi, capabile să corecteze, chiar din primele ședințe perturbările hidro-electrolitice și acido-bazice, elemente esențiale pentru buna funcționare a nefronilor reziduali din insuficiența renală cronică (130). Posibilitățile largi de aplicare și lipsa unor accidente sau incidente serioase constituiesc alte elemente importante care-i micșorează deficiențele de ordin depurativ, așezînd-o la loc de cinste printre mijloacele active de epurație extra-renală.

2. Dializa peritoneală

Cu toată dezvoltarea mijloacelor de epurație extra-renală, dializa peritoneală prezintă încă un interes deosebit, deoarece prin simplitatea, eficacitatea și maniabilitatea sa permite rezolvarea rapidă a unor accidente sau incidente serioase constituie alte elemente imtulburările hidro-electrolitice și acido-bazice și intoxicațiile cu substanțe endogene sau medicamentoase. Ea se bazează pe faptul că peritoneul se comportă ca o membrană semipermeabilă interpusă între sîngele care-l scaldă și un lichid dializant introdus în cavitatea peritoneală. În acest mod, cei peste 17 000 cm^2 de peritoneu reprezintă o remarcabilă suprafață de schimb între sînge și lichidul perfuzat în peritoneu (57) (105). În mod schematic, dializa peritoneală constă din introducerea în cavitatea peritoneală cu ajutorul unui cateter, a unei cantități de 2 litri lichid dializant, care după două ore de la începutul ședinței de dializă, este evacuat și apoi înlocuit ciclic cu altul proaspăt. Toate soluțiile care servesc ca dializant sînt hipertonice, adică au o osmolaritate mai mare ca a sîngelui (350—370 mOm/l) pentru a împiedica trecerea apei din cavitatea peritoneală în sînge. În caz de edeme, osmolaritatea se crește prin introducerea de glucoză, iar la bolnavii acidozici, prin mărirea dozei de lactat de sodiu (45 mEq/l). Cînd este necesară administrarea de K, se adaugă soluției cîte 4 mEq/l potasiu. În afară de aceasta, la fiecare litru de dializant se adaugă 5 mg heparină, 50 mg tetraciclină și 100 000 U, colimicină. După Hamburger, compoziția lichidului pentru dializă peritoneală conține următoarele : NaCl=5,60 g, lactat de Na anhidru=5,00 g, $CaCl_2+H_2O$= =0,26 g, $MgCl_2+H_2O$=0,15 g, glucoză 15 sau 17 g, apă ad. 1 000 ml.

Indicațiile formale ale dializei peritoneale sînt :

— vîrsta bolnavului (tînăr, copil sau sugar),

— cînd din cauza rarității grupului sanguin nu se poate procura sînge izogrup, sau cînd există unele riscuri hemolitice (anticorpi).

— cînd există tulburări majore ale coagulării sau un dezechilibru tensional susceptibil de a fi agravat prin rinichi artificial,

— cînd există dificultăți de abord vascular din cauza trombolelor venoase sau a traumatismelor.

Contraindicațiile dializei peritoneale :
— existența unei insuficiențe respiratorii,
— existența unui factor infecțios peritoneal,
— existența unei intervenții abdominale recente sau vechi.

Tehnica dializei peritoneale.

Înainte de efectuarea dializei peritoneale se face sedarea bolnavului, se evacuează vezica urinară, se rad perii pubieni, se dezinfectează pielea cu alcool iodat sau marfène. Protecția cîmpurilor sterile trebuie să fie foarte strictă. După ce se face o anestezie cu xilocainã 1%, se introduce cateterul printr-o mică incizie (în 1/3 superioară a liniei ombilico-pubiană sau în 1/3 externă a liniei ce unește ombilicul cu spina iliacă anterioară și superioară stîngă). Se incizează apoi pielea cu bisturiul fără a depăși 0,5 cm, pentru a introduce un trocrad de vezică prevăzut cu un mandren bont. Trocardul trebuie orientat spre promontoriu. Mandrenul se scoate apoi pentru a fi înlocuit cu cateterul de dializă care se direcționează oblic spre fundul de sac al lui Douglas. Cateterul de dializă se fixează la piele printr-un fir de in, iar în jurul său se pune un pansament steril. În cursul acestor manevre se pot produce incidente nu prea grave (perforația unui viscer cavitar sau lezionarea unui vas epiploic). Cateterul se branșează la tubulura în Y a flaconului cu lichid dializant printr-un record de material plastic. Conținutul unui flacon de 2 litri de lichid dializant se introduce într-o perioadă de 1/2 oră în cavitatea peritoneală, avîndu-se grijă ca să nu pătrundă în același timp și aer. Eventualele dureri abdominale acuzate de bolnav vor fi combătute prin administrarea intra-peritoneală de xilocainã sau prin încetinirea debitului de introducere. Durata stagnării dializantului în cavitatea abdominală depinde de gradul și natura tulburărilor de corijat. De obicei lichidul rămîne în cavitatea peritoneală 1 oră după care este evacuat prin sifonaj, punîndu-se flacoanele la sol (durata 1/2 oră). Debitul global al dializei este de 2 l/2 ore, adică 1 l/oră sau 16 ml/mn. Se poate accelera pînă la 2 l/oră, adică 36 ml/mn. Eficacitatea dializei evaluată în clearance-ul ureic este în funcție de debitul minut. Ea este de 10 ml/mn cînd debitul este de 2 litri în 2 ore și de 16 ml/mn, cînd debitul este de 2 litri/oră.

Operațiunea se repetă după 15—30 minute, introducîndu-se prin cateterul rămas pe loc cantitatea de lichid necesară dializei. Ciclul complet durează 24—36 ore, în care timp se pot introduce și evacua circa 30 litri lichid dializant. În tot timpul ședinței de dializă se exercită o supraveghere atentă, notîndu-se numărul de flacoane administrate, cîntărirea bolnavului și măsurarea tensiunii arteriale. La fiecare 12 ore se determină ureea în sînge, natremia, kaliemia, cloremia, rezerva alcalină, glicemia și proteinemia. Se efectuează de asemenea

un examen bacteriologic al lichidului dializant, deoarece infecția lui antrenează, în principiu, întreruperea dializei. În cursul dializei peritoneale iterative trebuie să se aibă în vedere și fuga proteică, care este destul de importantă atingînd valori de 15 g/zi.

Eficacitatea este apreciată pe baza datelor obținute prin ionograma sanguină zilnică și prin cîntărirea bolnavului (31). Ea este mai evidentă în tulburările electrolitice și acido-bazice (acidoză, hiperkaliemie). Întrebuințarea soluțiilor hipertonice permite, în cîteva ore, de a scoate din organism mai mulți litri de lichid, corijînd în același timp, dezordinele de Na și hidratarea. Eficacitatea dializei peritoneale este mai puțin spectaculoasă în ceea ce privește retenția deșeurilor azotate. O ședință de dializă peritoneală de 36—48 ore este egală în ceea ce privește epurarea metaboliților azotați cu numai 6 ore de rinichi artificial.

3. Hemodializa periodică în tratamentul insuficienței renale cronice

Epurația extra-renală prin hemodializă a transformat prognosticul nefropatiilor. În insuficiența renală acută, imensul său interes s-a impus cu rapiditate peste tot. Lui Scribner în 1960 (121) (122) îi revine însă, marele merit de a fi propus-o în nefropatiile cronice și astfel, grație tehnicilor sale (shuntul arterio-venos amovibil) a făcut-o practicabilă și în insuficiența renală cronică.

Hemodializa a putut deveni o metodă terapeutică mai eficace și de uz mai larg în tratamentul insuficienței renale cronice, numai atunci cînd i s-au oferit (118) : *accesibilitate permanentă la o venă și la o arteră și o aparatură simplă și ușor de manevrat.*

Indicațiile hemodializei intermitente

Hemodializa prin rinichi artificial este indicată la bolnavii uremici ale căror simptome clinice și umorale pot fi controlate prin tratamentul medical conservator. În general, acești bolnavi prezintă un clearance al creatininei endogene de 4—5 ml/mn și o creatininemie superioară valorii de 100 mg‰. Criteriile după care sînt selecționați bolnavii pentru tratament prin hemodializă intermitentă ar fi după Scribner și colaboratorii (121) (122) următoarele : vîrsta între 15—55 ani, absența unei boli infecțioase evolutive, cooperarea intelectuală bună, stabilitate emoțională, inserție familială sau socio-profesională corectă, posibilitate de reclasare profesională, acceptarea de către bolnav și familie a hemodializei. Vor fi excluși : uremicii cu hipertensiune arterială ridicată, diabetul zaharat sever, arterioscleroza evoluată și maladiile de sistem.

Din anul 1968, aceste criterii au fost progresiv nuanțate în ceea ce privește vîrsta (centre de dializă pentru copii), condițiile medicale, psihologice și sociale. O prioritate absolută o au bolnavii la care se

va efectua o transplantare de rinichi, deoarece nefrectomia sau binefrectomia pregătitoare este incompatibilă fără asigurarea unei hemodialize eficiente și permanente în perioada premergătoare intervenției chirurgicale.

În trei circumstanțe este indicată binefrectomia (21) :

— existența unei hipertensiuni arteriale maligne primitive sau secundare, cu sau fără insuficiență renală terminală, cînd toate mijloacele terapeutice au eșuat,

— prepararea bolnavului pentru transplantare, cînd trebuie făcută o intervenție de evitare a focarului infecțios sau există o indicație de ordin imunologic,

— existența unei complicații care jenează continuarea hemodializelor (pionefroză cu bacteriemie, hematuriile din rinichiul polichistic).

În aceste condiții, numai hemodializa este capabilă să mențină bolnavul pînă la efectuarea transplantării.

De altfel, hemodializa intermitentă nu trebuie considerată ca un scop în sine (122) ; în viitor ea va deveni o metodă preparatorie pentru transplantarea renală și în loc de a se opune, aceste două procedee terapeutice se vor completa util.

Hemoliza la domiciliu. A luat naștere din cauza aglomerării centrelor de dializă periodică. Avantajele ei sînt destul de importante : posibilitatea de hemodializă mai frecventă, mai ieftină, echilibru psihologic mai stabil deoarece pacientul participă activ la tratamentul respectiv, diminuarea unor complicații și mai ales a hepatitei virale (5). Echipamentul utilizat de bolnav la spital, în cursul instruirii lui, trebuie să fie absolut identic cu cel de care va dispune la domiciliu. Generatorul băii de dializă trebuie să fie automatizat, furnizînd un debit constant de 500 ml/minut, cu controlul temperaturii, conductibilității și depresiunii (parametri reglabili). Orice modificare a constantelor în afara limitelor permise va fi anunțată printr-o alarmă sonoră sau vizuală, ca și punerea în „by pass" a dializatorului, care nu poate fi alimentat cu un dializant cu compoziție incorectă. O scăpare de sînge în baie, o modificare a presiunilor din circuitul sanguin extracorporal, trebuie să antreneze o alarmă sonoră și vizuală.

Dializatorul este de obicei tip placă cu o rezistență interioară scăzută, gata de întrebuințare și numai pentru o singură dată. Manipularea dializatorului trebuie să fie simplă. Accesul la vase se face prin intermediul unui shunt de silicon, plasat de obicei la membrul inferior pentru a lăsa libere ambele mîini ale bolnavului. Hemodializa la domiciliu presupune trei condiții prealabile :

— crearea unui centru de antrenament pentru hemodializa la domiciliu unde echipa medicală va face educația bolnavului și a însoțitorilor săi,

— înființarea unei rețele de control medical și tehnic capabile să răspundă imediat la orice solicitare din zi sau noapte,

— o maturitate intelectuală și afectivă a bolnavului necesară unei colaborări strînse și permanente.

Rezultatele tratamentului uremiei cronice prin hemodialize repetate

Hemodializa prin rinichi artificial a modificat soarta bolnavilor cu uremie cronică și omul fără rinichi poate fi menținut la infinit în viață grație acestei metode eroice. După cum afirmă J. Hamburger (53), rinichiul artificial a reușit să supleeze complet rinichiul uman, numai datorită perfecționării tehnice și înțelegerii mai exacte a dezordinelor din insuficiența renală acută și cronică. În prezent, durata medie de supraviețuire a bolnavilor cu hemodializă periodică este de circa 9 ani ; supraviețuirea peste 4 ani se întîlnește la circa 85% din cazuri.

După Legrain (81 b) rezultatele pot fi excelente în 30% din cazuri, acceptabile în 50% și rele în 20% din cazuri.

După începerea ședințelor de hemodializă, starea generală a bolnavilor devine excelentă. După o slăbire inițială, bolnavii revin la greutatea normală și pot fi deosebiți de indivizii sănătoși numai după pigmentarea cutanată caracteristică, care, în pofida dializei, mai persistă încă.

Dacă ședințele de hemodializă se fac la intervale de timp mai mari decît o cer necesitățile bolii, sau dacă ele durează mai puțin timp (cum se întîmplă cu vechile aparate), pot apare o serie de complicații determinate de așa zisa „dializă insuficientă". Dintre acestea, cele mai importante sînt polinevritele, crizele acute de gută și calcificările metastatice. Polinevritele sînt de tip senzitivo-motor, apar progresiv și interesează cu predilecție membrele inferioare. Apariția acestor complicații reprezintă un semn precoce de dializă insuficientă. Administrarea vitaminei B nu are nici un efect curativ ; dispariția lor se realizează numai prin intensificarea programului de hemodializă. În același mod dispar și crizele acute de gută și calcifierile metastatice periarticulare (109) (110). În ceea ce privește controlul hipertensiunii arteriale, s-a observat că el se bazează pe regimul desodat și pe o rație hidrică, care să evite între două dialize, o creștere ponderală mai mare de 2 kg. Regimul alimentar trebuie să satisfacă nevoile energetice și să permită un anabolism normal plecîndu-se de la o rație de 1 g proteine/kilocorp/zi. La toți uremicii cronici se remarcă o anemie importantă care poate fi stăpînită numai prin transfuzii cu sînge deplasmatizat. Aceste cîteva complicații minore, care

în marea lor majoritate pot fi evitate şi tratate, nu micşorează cu nimic rezultatele excelente ale hemodializei prin rinichi artificial.

4. Exsanguinotransfuzia

A fost introdusă, mai ales la început, pentru tratamentul uremiei cronice sau acute în scopul de a extrage din sînge substanţele rezultate din metabolismul protidic (6). Ulterior, această metodă de epurație extrarenală a fost rezervată eliminării hemoglobinei libere din plasmă fiind socotită a fi singura cale pentru eliminarea ei. Se utilizează de asemenea în insuficienţele renale asociate cu hemoliză acută severă (52). Efectul ei este impresionant.

Tehnica exsanguinotransfuziei este foarte simplă şi constă din introducerea de sînge proaspăt, la care se adaugă cite 15 ml citrat de sodiu 10% la 500 ml sînge. Transfuzia se aplică la vena braţului, iar extracţia sîngelui se operează la vena safenă în triunghiul lui Scarpa. În decurs de 2—3 ore, se introduc 4—6 litri sînge proaspăt, extrăgîndu-se în acelaşi timp, aceeaşi cantitate. Complicaţiile cele mai frecvente sînt determinate de citratul de sodiu, care facilitează o retenţie de sodiu importantă.

5. Transplantarea renală

Rezultatele din ultimii ani au demonstrat că transplantarea renală reprezintă una dintre soluţiile cele mai elegante ale tratamentului insuficienţei renale cronice. Din punct de vedere al mortalităţii şi a calităţii reabilitatorii, hemodializa periodică şi transplantarea renală sînt comparabile. Dacă pentru hemodializă, supravieţuirea peste 2 ani este de 83—85% din cazuri, faţă de 72% obţinută prin transplant renal, din contra, reabilitarea este de 96% pentru grefa de rinichi şi de 92% şi respectiv 71% pentru bolnavul dializat în centre speciale sau la domiciliu. Acestea justifică importanţa cercetărilor menite a ameliora încă rezultatele de mai sus.

Nu există o concurenţă în ceea ce priveşte tratamentul uremiei cronice între hemodializă şi transplantarea renală. Ele sînt două metode complementare. Astfel, hemodializa permite a se trimite la intervenţie chirurgicală un bolnav uremic în cele mai bune condiţii nutriţionale, tensionale şi metabolice. Această metodă permite constituirea unui rezervor (pool) de primitori cunoscuţi şi fişaţi de o organizaţie naţională (cum ar fi de exemplu France-Transplant) pentru a fi identici cu donatorii cadaverici (grupul A.B.O. şi H.L.A.). Mai mult decît atît, hemodializa este o garanţie pentru transplant că în caz de eşec (respingere), el va putea fi repetat.

BIBLIOGRAFIE

1.*Absury A. K., Victor M., Adams R. D.* : Arch. Neurol. Chir., 1963, 8. 413 ; 2. *Albanese A. :* Protein and aminoacid Nutrition. Acad. Press. Inc. N. Y., 1959 ; 3. *Babb L., Grimsrud L. :* Trans. Am. Soc. Art. Org. 1964, X, 210 ; 4. *Bertrand M. :* Lille méd., 1967, 12 spec. 978 ; 5. *Beuve P., Mery J. :* Entretiens Bichat, 1971, p. 159 ; 6. *Bessis M. :* Rapp. IV-e Congr. int. trans. sang., Paris, 1961 ; 7. *Birzu I., Sava V. :* Substanţe de contrast radiopace iodate. Edit. Med., Buc., 1973 ; 8. *Black D. A .K. :* Renal Disease. Blackwell Sci. Publ. Oxford, 1962 ; 9. *Brod J. :* Lancet, 1956, I, 973 ; 10. *Brod J. :* Chronic pyelonephritis, in Black D. A. K. Renal Disease, 1962 ; 11.*Bressani R., Braham J. :* J. Nutrit., 1964, 82, 469 ; 12. *Bricker N. S., Orlowski T., Kime S., Morrin P. :* J. Clin., Lnvest., 1960, 39, 1 771 ; 13. *Brescia M., Cimio J., Appel K., Hurwich B. :* New. Engl. J. Med., 1966, 275, 1 089 ; 14. *Castan C. :* Presse Méd., 1967, 75, 2 443 ; 15. *Campanacci D., Bonomini V., Zucchelli P. :* Lancet, 1963, 7, 601 ; 16.*Cawtorne T., Ranger D.:* Brit. Med. J., 1957, (1), 1 444 ; 17. *Cameron J. S. and coworkers :* Proc. EDTA, vol. II, Pitman Press, London, 1970 ; 18. *Chaumont P., Lefevre J., Lerique J. L. :* Rev. neurol., 1963, 108, 199 ; 19. *Clarke E., Evans B., Macintyre I., Milne M. :* Clin. Sci., 1955, 14, 421 ; 20. *Crane M. :* Am. J. Physiol. 1927, 81, 232 ; 21. *Conte J., Thonthat H., Bec Ph., Suc J. M. :* Rev. Prat. 1971, 16, 2 793 ; 22. *Crosmier J., Ypersele de Strihou Ch. :* Actualités Hôp. Necker, 1960 ; 23. *D'Amico G. :* L'insufficienza renale. La Medicina Intern., 1965, 4, 1 ; 24. *David D., Hochgelerent L., Rubin A., Stenzel K. :* Lancet, 1972, 2, 34 ; 25. *Della Grazia M., Ponticelli Cl., Imbosciati E., Graziani G. :* Recent. progr. medicina, 1969, 1, 23 ; 25 b. *Dérot M., Rullière R. :* Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1955, 71, 559 ; 26. *Denard Y. :* Rev. Méd. Toulouse, 1968, IV, 881 ; 27. *Dent C. E., Harper C.M., Philipot G. R. :* Quart. J. Med., 1961, 30, 1 ; 28. *Drukker W., Haaysma-Schoutan W., Albert Ch., Haarda B. :* Proc. EDTA, vol. II, J. C. Cameron. Pitman edit. 1970 ; 29. *Dundee J. W., Richards R. K. :* Anesthesiology, 1954, 15, 333 ; 30. *Edling N., Edwall and coworker :* Acta Radiol., 1958, t. 45, 85 ; 31. *Faye C., Leclercq A. :* Gaz. Méd. France, 1973, 23, 30 ; 32. *Ferrey G. :* Comas-diagnostic. Quest. Spécia, 1970, 15 ; 33. *Fieschi A., Baldini N. :* Fisiopatologie e terapia degli stati uremici. R.S.I. Napoli, 1953; 34. *Flynn B., Merrill P., Welzont R. :* New Engl. J. Med., 1961, 264, 111 ; 35. *Follis R. H. jr., Jackon D. :* Bull. J. Hopkins Hosp., 1943, 72, 232 ; 36. *Freedman L. R. in* Straus B, Welt G : Bull. J. Hopkins Hosp., 1943, 72, 232 ; 36. Freedman L. R.k h PPs. *Straus B., Welt G. :* Diseases of the kidney. Churchill, 1963. London ; 37. *Fries D. :* J. Med. Lyon, 1964, 45, 1 031 ; 38. *Funck-Brentano J.-L., Vantelon J. :* II-nd nter. Congr. Nephrol. Prague, 1963 ; 39. *Funck-Brentano J.-L., Lerique A., Jungers P., Olmer M. J.:* Actualités Hôp. Necker, 1964 ; 40. *Giovannetti S., Maggiore Q. :* Lancet, 1964, 1, 1 000 ; 41. *Giordano C. :* J. Lab. Clin. Med., 1963, 62, 231 ; 42. *Giorup S., Thaysen J. H.:* Lancet, 1968, II, 886 ; 43. *Goldman R., Basett S. H. :* J. Clin. Invst., 1964, 33, 1 623 ; 44. *Goldman R. :* in Maxwell H., Kleeman C. : Clinical Disorders of fluids and electrolyte metabolism. Mc. Graw Hill, 1962 ; 45. *Grollman A. :* Energetics in the functional pathology of disease., N. Y., 1963 ; 46. *Grossman J., Weston R., Hapherin J., Leiter L. :* J. Clin., Invest., 1950, 29, 1 320 ; 47. *Grimsrud L., Babb A. :* Trans Am. Soc. Art. Organs, 1964, X, 200 ; 49. *Grimsrud L., Cole J., Lehman G., Babb A., Scribner B. :*

Trans. Am. Soc. Int. Organs, 1964, X, 191 ; 50. *Guedon J., Aubert Ph. :* Monde Méd., 1975, 85, 508 ; 51. *Guild W., Bray G., Merril J. :* New. Engl. J. Med. 1957, 257, 230 ; 52. *Hamburger J., Richet G., Crosnier J. :* Techniques de réanimation medicale et de contrôle de l'equilibre humoral en médecine d'urgence. Paris, 1964 ; 53. *Hamburger J. :* Actualités nephrologique Hop. Necker, 1968 ; 54. *Hamburger J. :* Gaz. Med. Port. 1952, 32, 39 ; 55. *Hamburger J., Halpern B., Netter G. :* Sem. hôp. Paris, 1950, 26, 3 901 ; 56. *Hamburger J., Mathé G. :* Le métabolisme de l'eau. Flammarion. Paris, 1952 ; 57. *Hayat J., Baglin A. :* La nouv. Prese méd. 1973, 2, 135 ; 58. *Hamburger J. :* Presse méd., 1958, 66, 1 345 ; 59. *Hamburger J., Richet G., Grosnier J., Funck-Brentano J.-L., Antoine B., Ducrot H., Méry J.-B., De Montera H. :* Nephrology. W. B. Saunders Comp. 1968. Philadelphia ; 60. *Hamburger J., Mathé G. :* Ciba Foundation Symposium on the kidney. London, 1954. 61. *Hamburger J., Richet G., Crosnier J .,Antoine B., Ducrot H., Funck-Brentano J.-L., Méry J.-P., De Montera H. :* Trattamento dell'insufficienza renale. 1967. Il piensiero scientifico. Roma ; 62. *Hamburger J., Richet G., Crosnier J., Antoine B., Ducrot H., Funck-Brentano J.-L., Méry J.-P., De Montera H. :* Néphrologie. Flammarion, Paris, 1966 ; 63. *Harrington M., Kincaid-Smith P., McMichael J. :* Brit. Med. J. 1959, 2, 969 ; 64. *Herndon L.-J., Palmer W. W. :* J. Biol. Chem., 1915, 2, 37. 66. *Hernando L., Crabbe J., Ross E., Reddy W., Renold A., Nelson D., Thorn G. :* Metabolism, 1956, 6. 518 ; 67. *Helmer O., Judson W. :* Am. Heart Ass. 1959, 38 ; 68. *Henkin A., Maxvell H., Murray J. :* An.. Intern. Med. 1962, 57, 1 001 ; 69. *Huriet C. :* La presse Méd., 1968, 76, 183 ; 70. *Jacobson L., Goldwasser E., Fried W., Plazk L. :* Nature 1957, 179, 633 ; 71. *Jacquot R. :* Les facteurs d'efficacité alimentaire, 1958, éd. Leconte, Marseille ; 72. *Jungers P. :* Actualités nephrologiques hôp. Necker, 1965, Paris ; 73. *Kahn J., Skeggs L. T. jr. Shummway N. P., Wisenbaugh P. E. :* J. Exp. Med., 1952, 95, 523 ; 74. *Kleeman C. R., Hewitt W., Guze L. B. :* Medicine,1960,39, 3 ; 75. *Kolff W. J. :* Am. J. Med., 1952, 12, 667 ; 76. *Kunin C. M., Fuiland M. :* Arch. Intern. Med., 1959, 104, 1 030 ; 77. *Kunin C. M., Fuiland M. :* J. Clin. Invest., 1959, 38, 1 039 ; 78. *Kunin C. M., Glazko A. J., Fuiland M. :* J. Clin. Invest., 1959, 38, 1 498 ; 79. *Largh J. H., Klich S., Januszewicz V., Deming Q., Kelly W., Lieher-* Rev. Prat., 1971, 21, 1 833 ; 84. *Lieber C. S. ,Le Fevre A. :* J. Clin. Invest., 1959, 38, 1 271 ; 85. *Linholm T. :* Acta med. Scand., 1962, 172, 75 ; 86. *Lundquist P. :* Nature, 1, 38 ; 82. *Levin D. M., Cade R. :* Ann. Intern. Med., 1965, 62, 231. 83. *Legrain M. : mann S. :* J. Clin. Invest., 1960, 39, 1 091 ; 80. *Leverton R. M. :* The aminoacid requirement of man. The Nat. Vit. Found. Inc. N. Y., 1954 ; 81. *Lebon P. :* Vie méd., 1974, 1962, 193, 579 ; 87. *Maluf N. S. R. :* J. of. Urology, 1950, 64, 268 ; 88. *McCormack L. J., Beland J. E.,Schneeklott R. E., Corcoran A. C. :* Am. J. Path., 1958, 34, 1 011 ; 89. *Masson G. M. C. :* Experientia, 1962, 18, 243 ; 90. *Markson J., Reunie J. :* Scott. Med. J., 1956, 1, 320 ; 91. *McCane R., Morrison A. B. :* Quart. J. Exp. Physiol. 1965, 41, 365 ; 92. *Mach R. S. :* Helv. Med. Acta, 1937, 4, 6 ; 93. *Maggiori C., Cioni L. :* Atti Convegn. Parmitalia, Edit. Minerva Medica.; 94. *Merrill J. P. :* The treatment of renal failure. Brune and Stratton, N. Y., 1955 ; 95. *Mion C. :* Rev. Prat., 1971, 21, 2 715 ; 96. *Mion C., Hegstrom C., Murray J., Burnall J., Scribner B. :* Vie méd. 1964, spec., 45 ; 97. *Mioc C., Hegstrom C., Bren T. S., Scribner B. :* Trans. Am. Soc. Art. Org., 1964 ; 89. *Moore F. D., Edelman J. S. and Coworkers :* Metabolism, 1954, 4, 334 ; 99.

Monasterio G., Giovannetti S., Maggiore Q. : Actualitès Néphrologique hôp., Necker, 1965. Paris ; 100. *Monasterio G., Giovannetti S., Maggiore Q. :* Trattamento dietetico ed. emodialitico dell'uremia cronica. Edit. Minerva Medica, 1964 ; 101. *Murray J. E., Merrill J. P., Harrison J. H. :* Ann. Surg. 1958, 148, 343 ; 102. *Mudge H. Manning A., Gilman A. :* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, 71, 136 ; 103. *Oliver J. :* in Black D. A. K., Renal Disease. Blackwell Scient. Publ. Oxford, 1962, p. 94 ; 104. *Olbrich O., Woodford-Williams E., Irvine E., Irvine R., Webster D. :* Lancet, 1967, 1, 1 322 ; 105. *Petrella A. E. :* Recenti progr. in med., 1973, 55, 123 ; 106. *Platt R. :* Lancet, 1951, 1, 1 239 ; 107. *Platt R. :* Brit. Med., J., 1952, 1, 1 313 ; 108. *Pitts R. F.* Progr. cardiovasc. diseases, 1961, 3, 537 ; 109. *Quinton E., Dillard D. ,Cole J. :* Trans. Am. Soc. Art. Org., 1961, 7. 47 ; 110. *Quinton E., Dillard D., Cole J. :* Trans. Am. Soc. Art. Int. Org., 1962, 8, 236 ; 111. *Richet G., Mignon F., Ardaillou R. :* Presse méd., 1965, 73, 633 ; 112. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Ed. Masson C-ie, 1972, Paris ; 113. *Rosenheim M. L., Ross E. J. :* Chronic renal failure, in Black D. A. K., Renal Disease, 1962. Blackwell Sci. Publ. Oxford. ; 114. *Rose W. C., Lekker E. E. :* J. Biol. Chem., 1956, 223, 107 ; 115. *Rose W. C. :* Ped. Proc., 1949, 8, 546 ; 116. *Rosentheim M. L. :* in Winton F. R., Modern view of secretion of urina. Churchill Ltd., London, 1956 ; 117. *Russu G. :* IInd. Int. Congr. Naphrol. Prague ,1963 ; 118 ; *Russu G. :* Noi progrese în domeniul tratamentului prin hemodializă a bolnavilor cu uremie cronică. Com. Soc. Medici şi Nat. Iaşi, 28 ianuarie, 1965 ; 119. *Rubenstein C. J. :* JAMA, 1964, 187, 647 ; 120. *Schröder H. A. :* JAMA, 1949, 141, 117 ; 121. *Scribner G. B., Hegstrom R., Buri R.:* Proc. Ist. Int. Congr. Néphr. Evian, 1960 ; 122. *Scribner G. B. :* Proc. 4thCongr. Int. Nephr., 1970; 123. *Sen D. :* Nature, 1964, 201, 1 334 ; 124. *Seldin D., Carter N., Rectorf F. C.* in Strauss and Welt : Disease of kidney. Churchill, 1963 ; 125. *Sellard A. W.:* The priciples of acidose. Harvard Univ. Press., 1917 ; 126. *Sorrentino M. :* La depurazione extrarenale. Ed. Abruzzini, Roma, 1956 ; 127. *Stanbury S. W. :* Advances Int. Med. 1958, 9, 231 ; 128. *Stanburq S. W., Mahler R. P. :* Quart. J. Med., 1959, 28, 425; 129. *Stanbury S. W. :* in Black D. A. C. Renal Disease, Blackwell Sc. Puhl., 1962 ; 130. *Strat C,. Russu G. :* Rev. Medico-Chirurg. Iaşi, 1966, 2, 307 ; 131. *Suc J. M., Ton That H., Conte J., Meriel P., Cuirand R., Lozorthes F., Gonzi J. M. :* Actualités néphrologiques hôp., Necker, Paris, 1968, pş 47 ; 132. *Thorn G. W., Koepf G. F., Clinton M. jr.:* New Engl. J. Med., 1944, 231, 76 ; 133. *Versaci A. A., Olsen K. J., McBain P. B., Nakamoto S., Kolff W. :* Trans. Am. Soc. Art. Organs, 1964, 12, 328 ; 134. *Wacker W., Merrill J. P. :* JAMA, 1954, 156, 764 ; 135. *Winkler A. W., Hoff H. E., Smith K. :* J. Clin. Invest., 1941, 20, 119 ; 136. *Wiggins W. S., Manry C. H., Lyons R. H., Pitts R. F. :* Circulation, 1951, 3, 275 ; 137. *Wolinski E., Hines J. D. :* New England J. Med., 1962, 266, 759 ; 138. *Wrong O. M.* in Black D. A. K. Renal Disease. Oxford, 1962 ; 139. *Wrong O., Davies H. E. F. :* Quart J. Med., 1959, 28, 259 ; 140. *Zosin C. :* Actualităţi de patologie renală. Edit. Medicală, 1958.

III. CLASIFICAREA BOLILOR RENALE

I. *NEFROPATIILE GLOMERULARE*

A. *Glomerulonefritele difuze acute*

1. *Glomerulonefritele proliferative endocapilare post-streptococice*
2. *Glomerulonefritele proliferative endocapilare difuze nestreptococice :*
   a) Glomerulonefritele acute bacteriene nestreptococice
   b) Glomerulonefritele acute virale
   c) Glomerulonefritele acute parazitare
3. *Glomerulonefritele extra-membranoase*
4. *Glomerulonefritele parieto-proliferative :*
   a) Glomerulonefritele lobulare
   b) Glomerulonefritele cu depozite dense în sînul membranei bazale.
5. *Glomerulonefritele cu depozite mezangiale de IgA (maladia lui Berger).*
6. *Glomerulonefritele extra-capilare* (maligne)
7. *Glomerulopatia lupică*
8. *Glomerulonefroza amiloidică*
9. *Glomeruloscleroza diabetică*
10. *Glomerulonefrita din purpura reumatoidă* (Schoenlein-Henoch)
11. *Sindromul hemolitic și uremic*
12. *Glomerulonefrita din sindromul Goodpasture*
13. *Rinichiul din macroglobulinemia Waldenström*
14. *Glomerulonefritele difuze primitiv subacute sau d'emblée*

B. *Glomerulonefritele difuze cronice*

1. *Glomerulonefritele cronice post-streptococice :*
   a) Glomerulonefrita cronică forma hipertensivă (tip Ellis I)
   b) Glomerulonefrita cronică forma nefrotică (tip Ellis II)
2. *Glomerulonefrita membrano-proliferativă*
3. *Glomerulonefrita lipoidică*

C. *Glomerulonefritele focale.*

1. *Glomerulonefritele focale cu depozite intercapilare* ce conțin IgA, IgG și 1 C-globulină
2. *Glomerulonefrita în focare din L.E.D. (Glomerulita lupică focală).*
3. *Glomerulonefrita extra-capilară focală*
4. *Glomerulonefrita focală din purpura reumatoidă*
5. *Glomerulonefrita focală din sindromul Goodpasture*
6. *Glomerulonefrita din periarterita nodoasă*
7. *Leziunile glomerulare focale cu sindrom nefrotic*
8. *Sechelele focale ale unei glomerulonefrite difuze acute*
9. *Nefritele cu leziuni glomerulare focale izolate*
10. *Sechelele focale ale unei glomerulonefrite maligne*
11. *Glomerulonefrita din maladia lui Osler*
12. *Nefrita hemoragică familială și ereditară*
13. *Hialinozele neregulate segmentare și focale*

D. *Forme speciale de glomerulonefrite*

1. *Glomerulonefrita unilaterală*
2. *Glomerulonefrita de shunt*

II. *NEFROPATIILE TUBULARE*

A. *Nefropatiile tubulare acute* (tubulonefrozele)

1. *Tubulonefrozele prin hipoxia acută a parenchimului renal*
2. *Insuficiența renală acută din cursul infecțiilor peritoneale*
3. *Insuficiența renală acută post-abortum*
4. *Insuficiența renală acută post-transfuzională*
5. *Insuficiența renală acută post-operatorie*
6. *Tubulonefrozele toxice*
7. *Tubulonefrozele osmotice :*
   a) Nefroza osmotică la zaharoză
   b) Nefroza osmotică la soluțiile glucozate
   c) Nefroza osmotică cu sorbitol
   d) Nefroza osmotică la manitol
   e) Nefroza osmotică la dextran
   f) Nefroza osmotică la chelatorii EDTA și DTPA

B. *Nefropatiile tubulare cronice*

1. *Tubulonefrozele prin tezauroze*
   a) Rinichiul din mielom
   b) Rinichiul din macroglobulinemia lui Waldenström
   c) Tubulonefroza cholemică (Monasterio)
   d) Tubulonefroza din maladia lui von Giercke
   e) Rinichiul leucemic

2. *Tubulodisplaziile :*
   1° *Diabetul renal glicozuric*
   2° *Diabetul salin renal*
   3° *Fructozuria esențială*
   4° *Pentozuria*
   5° *Cistinuria familială*
   6° *Glicinuria familială*
   7° *Maladia lui Hartnup*
   8° *Glicozuria familială cu aminoacidurie* (Luder-Sheldon)
   9° *Rahitismul ereditar hipofosfatemic vitamino-rezistent*
   10° *Diabetul fosfoglucidic*
   11° *Sindromul Toni-Debré-Fanconi*
   12° *Sindromul Fanconi cu cistinoză* (sindromul Lignac)
   13° *Sindromul Fanconi fără cistinoză*
   14° *Diabetul aminat cu rahitism* (Jonxis)
   15° *Osteopatia pseudo-rahitică cu acidoză Fanconi*
   16° *Rinichiul din degenerescența hepato-lenticulară* (Wilson)
   17° *Tubulopatia din intoxicația cu plumb*
   18° *Tubulopatia din intoxicația cu vitamina D*
   19° *Sindromul oculo-cerebro-renal (Lowe)*
   20° *Acidoza hipercloremică cu nefrocalcinoză* (Lightwood—Buttler—Albright)
   21° *Acidoza hipercloremică idiopatică a sugarului* (Hartmann—Lightwood—Payne)
   22° *Acidoza hipercloremică cu hipocitraturie* (Buttler—Albright)
   23° *Acidoza hipocloremică cu rahitism* (Boyd—Stearns)
   24° *Acidozele hipercloremice medicamentoase*
   25° *Acidoza hipercloremică din pielonefrita cronică* și unele nefropatii sclerozante
   26° *Acidoza secundară uretero-colonostomiei*
   27° *Acidoza renală hiperglobulinemică*
   28° *Diabetul insipid nefrogen*
   29° *Hipercloremia cu sau fără acidoză din sindromul nefrotic*
   30° *Tubulopatiile bolilor carențiale*
   31° *Tubulopatia kaliopenică* (Relman—Schwartz)
   32° *Nefronoftizia ereditară Fanconi*
   33° *Hipoplazia renală bilaterală oligonefronică*
   34° *Hipoplazia renală displazică*
   35° *Hipoplazia renală simplă*
   36° *Alte forme de hipoplazie renală*
   37° *Hipercalciuria idiopatică*

   38° *Pseudohipoparatiroidia.*
   39° *Nefrocalcinozele.*
   40° *Sindromul Burnett.*
3. *Anomaliile congenitale renale.*
   1° *Boala chistică renală :*
      a) Rinichiul polichistic.
      b) Displazia renală chistică bilaterală familială (Gwinn—Landing).
      c) Maladia Cacchi—Ricci (rinichiul spongios)
      d) Chisturile simple ale rinichiului.
   2° *Anomaliile căilor urinare superioare.*
      a) Hidronefroza și hidroureterul.
      b) Hidronefroza din stenoza congenitală a joncțiunii pielo-ureterale.
      c) Sindromul de megaureter.

III. *NEFROPATIILE INTERSTIȚIALE.*

A. *Nefropatiile interstițiale nesupurate.*
   1. *Nefritele interstițiale acute.*
   2. *Nefritele interstițiale virotice și rickettsiene.*
   3. *Nefrita interstițială primitivă cronică* (exsudativă Bell).
   4. *Nefropatia interstițială endemică din Balcani.*

B. *Nefritele interstițiale supurate.*
   1. *Nefrita interstițială acută în focar.*
   2. *Nefritele interstițiale acute.*
   3. *Pielonefritele :*
      a) Pielonefrita acută.
      b) Pielonefrita cronică.
      c) Necroza papilară sau medulară renală.
      d) Pielonefritele gravidice.

C. *Nefritele interstițiale granulomatoase*
   1. *Tuberculoza interstițială renală.*
   2. *Actinomicoza renală, sarcoidoza renală, sporotrichoza renală, aspergiloza renală, sifilisul renal.*
   3. *Pielonefrita xantogranulomatoasă.*

IV. *NEFROPATIILE VASCULARE.*

   1. *Nefroangioscleroza benignă.*
   2. *Nefroangioscleroza malignă.*
   3. *Rinichiul din stenoza arterei renale.*
   4. *Tromboza venelor renale.*
   5. *Infarctul renal.*

6. *Necroza corticală renală*
7. *Rinichiul cardiac*
8. *Rinichiul din colapsul cardio-vascular*
9. *Rinichiul din ciroza hepatică*

V. *MARELE SINDROAME RENALE*

1. *Insuficiențele renale funcționale*
2. *Insuficiența renală acută*
3. *Insuficiența renală cronică*
4. *Sindromul nefrotic*
5. *Hipertensiunea arterială de origine renală*

IV. NEFROPATIILE GLOMERULARE

1. GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ ACUTĂ POST-INFECȚIOASĂ STREPTOCOCICĂ

(Glomerulonefrita proliferativă endocapilara pură acută)

Prin glomerulonefrită difuză acută se înțelege o afecțiune renală bilaterală, de natură inflamatorie, în care leziunea este cantonată la nivelul glomerulului. Descrisă de Bright în 1836, această boală continuă și în prezent să pună probleme în ceea ce privește etiopatogenia, fiziopatologia și terapeutica ei.

Dezvoltarea tehnicilor de biopsie renală, o mai bună cunoaștere a patogeniei și utilizarea de rutină a microscopiei electronice și a imunufluorescenței au demonstrat că leziunea de natură imunologică a glomerulilor este factorul cel mai important în declanșarea procesului morbid renal.

Anatomie-patologică

Din punct de vedere macroscopic, rinichiul bolnavilor cu glomerulonefrită difuză acută este moderat mărit ca volum, sau în unele cazuri, normal. Se prezintă palid colorat, iar pe suprafața sa se observă hemoragii punctiforme. La examenul microscopic, se observă că leziunile histopatologice interesează toți glomerulii. Ele se caracterizează printr-o proliferare endocapilară, adică a celulelor endoteliale și intercapilare. Celulele acestea sînt separate unele de altele prin benzi subțiri de substanță membranoidă puțin densă. Citoplasma este hipertrofiată și mai bogată decît în mod obișnuit în ribozomi liberi, care sînt asociați reticulului endoplasmatic sub formă de ergastoplasmă. Această proliferare îngustează mult lumenul capilar, în care apare concomitent și o infiltrare de polinucleare. Acestea

ocupă lumenul capilarelor şi lunecînd între celulele endocapilare poate ajunge pînă la aparatul juxta-glomerular.

Pe lîngă aceste elemente celulare se pot observa şi depozite fibrinoide, care se colorează intens prin eosină şi PAS. La microscopia electronică, ele apar dense şi în granule fine. De formă conică sau hemisferică aceste elemente se inseră cu baza lor pe versantul extern al membranei bazale. Cele mai multe sînt situate însă, în afara ei. La punctul lor de contact, citoplasma podocitului suprajacent, pierde diferenţa lui în pedicele, devenind mai dens decît în mod normal. Kimmelstiel (56) numeşte aceste depozite „humps", pentru a le diferenţia de depozitele extramembranoase mai extinse, care se observă în glomerulonefritele extramembranoase cronice.

Mai pot fi observate şi mici depozite fibrinoide în sînul membranei bazale, între aceasta şi celulele endocapilare şi chiar între celulele endocapilare. Prin imunofluorescenţă s-a demonstrat că aceste depozite conţin IgG şi β 1-C-globuline (C_3). Asemănarea acestor măciuci „humps" cu depozitele ce apar în boala serului experimentală, demonstrează că este vorba de complexe antigen-anticorpi. Trebuie de subliniat totuşi că pînă în prezent nu s-a reuşit să se precizeze dacă aceşti antigeni sînt streptococi. În unele forme grave de boală, pot fi observate la nivelul unor glomeruli, focare de necroză fibrinoidă şi chiar proliferări epiteliale în formă de semilună. În formele moderate şi severe de glomerulonefrită acută, pe lîngă leziunile glomerulare, mai pot fi întîlnite modificări tubulare, edem interstiţial şi focare de celule inflamatorii (fig. 14).

Evoluţia este variată şi din această cauză este foarte dificil de prevăzut modul în care se va desfăşura boala. În general, prognosticul este condiţionat de intensitatea leziunilor iniţiale. În cazul leziunilor moderate, vindecarea este de regulă ; în cele severe, tendinţa de cronicizare este foarte mare. În afară de leziunile histologice, un rol important îl joacă şi alţi factori, printre care şi vîrsta. În această privinţă se ştie că la adult, tendinţa spre cronicizare este cu mult mai mare decît la copil.

În caz de evoluţie defavorabilă, infiltraţia polinuclearelor nu regresează, traveele intercelulare membranoide devin mai dense şi mai fibrilare, realizîndu-se o *glomerulonefrită proliferativă cronică ce poate îmbrăca aspect lobular, parieto-proliferativ sau endo şi extracapilar*. Cînd leziunile sînt extrem de severe, glomerulii se transformă în decurs de cîteva luni, în „pains à cacheter", evoluţie la care participă împreună cu celulele endoteliale generatoare de substanţă membranoidă şi semilunele epiteliale elaboratoare de colagen (9) (69) (70).

După cronicizarea unei glomerulonefrite proliferative endocapilare, rinichii devin mai palizi şi din cauza sclerozei se micşorează ca

volum, reducîndu-se pînă la 1/4 din dimensiunea normală. În această perioadă, ansele glomerulare încep să formeze aderenţe cu pereţii capsulari, glomerulii se hialinizează şi treptat dispar în procesul de fibroză, care invadează rinichiul. Odată cu glomerulii, sufăr modificări şi tubii. Ei se dilată mai întîi chistic, iar ulterior dispar complet. Interstiţiul se fibrozează progresiv îmbrăcînd aspectul de inflamaţie cronică. Arteriolele renale, care pînă acum rezistaseră oricăror modificări structurale, în faza cronică a glomerulonefritei endocapilare, sufăr îngroşări parietale importante. De altfel, trebuie de accentuat că în acest stadiu al bolii, este aproape imposibil de identificat, dacă aspectul lezional pe care-l prezintă rinichiul a fost cauzat de o glomerulonefrită, de o pielonefrită cronică sau de o altă nefropatie, din cauza similitudinii perfecte a structurii morfologice renale.

Fiziopatologie

Leziunile fiziopatologice de la nivelul rinichiului explică cu claritate tulburările funcţionale ce au loc în cursul glomerulonefritei proliferative endocapilare difuze. Capilarita inflamatorie şi remanierea peretelui capilar, alături de alte alteraţiuni, permit trecerea, odată cu filtratul glomerular, a proteinelor şi eritrocitelor. Pe lîngă aceste tulburări se produc numeroase modificări ale hemodinamicii renale. Ele au interes deosebit mai ales în stadiul iniţial al bolii, cînd pot servi diagnosticului diferenţial cu alte afecţiuni renale cu simptomatologie clinică similară, incompletă sau nespecifică.

1° *CLEARANCE-UL PAH-ULUI* (determinarea fluxului plasmatic şi sanguin renal).

În primele 3—10 zile de boală, clearance-ul PAH-ului demonstrează cu claritate existenţa unui flux sanguin şi plasmatic normal şi nu scăzut, aşa cum crezuse altă dată Volhard (103). În unele cazuri, în această perioadă, se observă chiar o hiperemie renală (84), care devine generală şi permanentă între a 2-a şi a 3-a săptămînă de boală. După cum se ştie, în cursul glomerulonefritei proliferative acute au loc două procese funcţionale deosebite : a) *inflamaţie cu hiperemie şi vasodilatare* şi b) *proliferare endotelială cu obstrucţie parţială a capilarelor*. După importanţa pe care o exercită aceste două fenomene cu acţiune contrară în procesul morbid, vor avea loc şi variaţiile cantitative ale fluxului sanguin renal. Aşa cum remarcă şi Reubi (77), ischemia renală nu apare decît în cazurile cu evoluţie defavorabilă ; în celelalte, se produce totdeauna hiperemie.

2° *FILTRAȚIA GLOMERULARĂ*

Determinarea filtrației glomerulare în cursul unei glomerulonefrite proliferative endocapilare are o importanță deosebită atît în ceea ce privește precizarea diagnosticului cît și în controlul evoluției acestei afecțiuni. În general, filtrația glomerulară este scăzută. În cazurile de gravitate medie, cele mai scăzute valori ale filtrației sînt înregistrate la 3—4 săptămîni de la debutul bolii. În cele cu evoluție rapidă, filtratul glomerular este scăzut chiar de la debutul afecțiunii și poate ulterior crește moderat, începînd cu săptămîna a doua. Deși există oarecare paralelism între comportamentul fluxului sanguin renal și filtrația glomerulară, totuși aceasta din urmă manifestă o relativă autonomie. Acest fapt se explică prin aceea că proliferarea endotelială și apoziția de fibrină (depozite complex-imune), care determină îngroșarea peretelui capilar glomerular, deci micșorarea ultrafiltrației, se opun mult mai tîrziu circulației sanguine, decît fenomenului de filtrație. Cele cîteva fisuri de la nivelul membranei bazale care permit trecerea în ultrafiltrat a eritrocitelor și proteinelor, nu pot contracara efectul diminutiv al îngroșării membranei capilare asupra procesului de filtrare.

3° *FRACȚIA DE FILTRARE*

Diminuarea fracției de filtrare (FF), (normală între 0,18—0,22) constituie caracterul principal al glomerulonefritei acute. Ea este întîlnită de asemenea și în nefrita experimentală. Diminuarea fracției de filtrare, în afară de cauzele organice analizate mai sus, ar putea fi favorizată de asemenea și de o relaxare a arteriolei eferente. Trebuie de subliniat că acest indice funcțional ar putea fi modificat și de unele valori inexacte ale probelor de clearance, deoarece leziunile tubulare semnalate în cursul bolii pot facilita o reabsorbție pasivă a substanțelor utilizate pentru determinarea acestor teste.

Fenomenele amintite în acest capitol sînt răspunzătoare de apariția celor 4 mari sindroame caracteristice ale bolii : *sindromul de retenție azotată, sindromul de retenție hidro-salină, sindromul hipertensiv* și *sindromul urinar.*

a) *Sindromul de retenție azotată* se datorește unei diminuări importante ale filtrației glomerulare. După cum se știe, între valoarea ureei sanguine și debitul filtrației glomerulare există un raport invers proporțional. Dacă se multiplică aceste două valori (azotul neproteic și filtrația glomerulară) se obține o constantă care depinde de catabolismul protidic al individului respectiv. Relația dintre ele este dată de o hiperbolă.

Pentru a produce o creștere apreciabilă a ureei și a azotului neproteic este nevoie de o reducere considerabilă a filtrului glomerular. Nu totdeauna, în cursul unei glomerulonefrite difuze acute se întîlnește o retenție azotată manifestă. Ea este tot atît de rar observată ca și scăderea sub 50 ml/mn a filtratului glomerular. De altfel, în aprecierea valorii ureei în sînge, trebuie să se țină seama și de cantitatea de substanță formată de către organism. Încă nu există dovezi că în această boală ar exista un hipercatabolism protidic.

Strînsa dependență dintre eliminarea dejecțiilor azotoase și valoarea filtrației glomerulare se datorește faptului că acești metaboliți, și îndeosebi ureea, sînt eliminați prin filtrare, iar reabsorbția lor parțială nu este un fenomen activ legat de procese enzimatice sau factori hormonali, ci de o simplă difuziune pasivă.

b) *Sindromul hidrosalin sau de retenție hidrosalină.* Acest sindrom se traduce clinic prin creșterea în greutate, edem și uneori prin hipervolemie. Trei ipoteze încearcă să explice apariția acestui sindrom :

— *Ipoteza unui mecanism renal* a fost susținută de Widal și Javal în 1903 (106) și de Lemierre și Vallery-Radot în 1929. Dacă această ipoteză este adevărată, retenția hidrică și salină trebuie să fie determinată de către o diminuare a filtrației glomerulare, de o creștere a reabsorbției tubulare sau de un dezechilibru între aceste două funcții renale (glomerular-tubular imbalance). Reubi crede că retenția hidrosalină nu se produce exclusiv printr-o reducere a filtrației glomerulare, deoarece fapte de observație clinică demonstrează existența și a altor fenomene ce ar putea concura la apariția sindromului de mai sus (77). Astfel, în unele nefrite cu edeme și hipertensiune arterială, însă fără proteinurie, funcția glomerulară, explorată prin probe de clearance, este perfect normală. În unele glomerulonefrite însoțite de edeme, hipertensiune, proteinurie și hematurie, probele de clearance pot arăta valori normale. În unele nefrite neînsoțite de edeme, filtrația glomerulară și fracția de filtrare sînt scăzute. Și, în fine, în cele mai multe glomerulonefrite, atît fracția de filtrare cît și filtrația glomerulară ating valorile cele mai scăzute, după zile sau săptămîni de la apariția simptomelor generale (acestea din urmă pot precede modificările filtrației glomerulare și ale fracției de filtrare).

Există, așadar, frecvent, un decalaj cronologic foarte net între extensia maximă a edemelor și scăderea filtrației glomerulare, prima precedînd totdeauna pe a doua. Dacă mecanismul de producere al retenției hidrosaline este renal, atunci el nu poate ține numai de modificările morfo-funcționale de la nivelul glomerulului. Participarea tubulară la declanșarea acestui sindrom este absolut obligatorie. După cum se știe, reabsorbția tubulară de Na, Cl, H_2O, este reglată de o serie de factori extrarenali. Dacă reabsorbția obligatorie de apă (circa 80—85%) de la nivelul tubului proximal depinde

numai de filtrația glomerulară, cea facultativă de la nivelul tubului distal este reglată de diencefal și de către sistemul endocrin prin intermediul osmoreceptorilor lui Verney (98).

Trebuie, de asemenea, de subliniat că retenția de apă și de sare nu depinde în totalitate de integritatea epiteliului tubular, ci și de aportul exogen. Astfel, la individul normal, un aport redus de sare mărește reabsorbția ei și invers. Nu se știe cu siguranță dacă acumularea de sare la bolnavii cu glomerulonefrită se datorește reținerii ei la nivelul țesuturilor.

— *Ipoteza unui mecanism periferic susținută de Volhard* (103) caută să explice prezența sindromului hidrosalin prin existența unei capilarite generalizate. Deși, acest fenomen nu a putut fi totdeauna demonstrat, par a exista diferite indicații în acest sens, cum ar fi de exemplu prezența unor peteșii și a semnului Rumpel-Leede pozitiv (semnul lacet-ului).

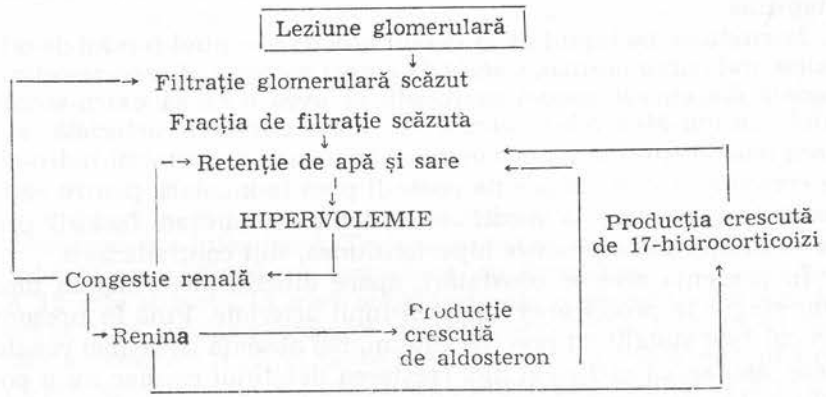
Noțiunea de capilarită nu este nouă. Autorii vechi au demonstrat originea ei inflamatorie bazîndu-se pe evaluarea proteinelor din lichidul de edeme. În ultimul timp, Warren și Stead (105), infirmă existența unei capilarite generalizate, iar Frey (37), crede că edemele din glomerulonefrite ar fi determinate de către o alterație tisulară.

— *Ipoteza unui mecanism cardiac* imaginată de Peters în 1953 (76) sugerează că edemele ar fi datorate unei miocardite, prezentă în cursul glomerulonefritei. Cercetările unor autori printre care Gore și Saphir arată că modificările histologice ale miocardului în cursul acestei boli sînt minore și nu pot fi considerate a fi caracteristice în miocardite (necroză musculară, infiltrație cu celule inflamatorii).

Este greu de asemenea de admis că scurta perioadă de timp cît durează hipertensiunea arterială din cursul glomerulonefritei acute să poată juca un rol important în declanșarea unei insuficiențe miocardice. Din practică se știe că indivizii sănătoși din punct de vedere cardiac, suportă mult timp o hipertensiune arterială fără a se decompensa, iar cardiomegalia și congestia circulatorie pot apare și în absența unei creșteri tensionale. Cercetări de hemodinamică renală arată că edemul din nefrita acută nu poate fi pus pe seama insuficienței cardiace, deoarece, spre deosebire de aceasta din urmă, în care debitul cardiac este scăzut și timpul de circulație prelungit, în glomerulonefrita difuză acută, din contra, debitul cardiac este normal sau ușor crescut, iar timpul de circulație și extracție sînt normale. Mai mult decît atît, răspunsul caracteristic la digitală ce se observă la bolnavii cu insuficiență cardiacă primară, nu se manifestă la cei cu glomerulonefrită difuză acută.

Cercetările lui Dodge și Travis din 1967 (34) demonstrează că în glomerulonefrita difuză acută există o hipervolemie, care se datorește

scăderii filtrației glomerulare și creșterii reabsorbției tubulare. Hipervolemia, la rîndul ei, determină excluderea mecanismelor hipotalamice de feed-back însărcinate cu prevenirea retenției de apă și sare. Ulterior, se produce o creștere de aldosteron și de 17-hidrocorticoizi, care sînt mai departe, răspunzători de retenția apei și sării și de apariția edemului. Schema de mai jos rezumă patogeneza edemului din glomerulonefrita acută (Dodge și Travis) :



c) *Sindromul hipertensiv.* Absența unei ischemii renale în cursul unei glomerulonefrite difuze acute infirmă supozițiile lui Volhard, care admitea că hipertensiunea arterială din această boală ar fi determinată de o eliberare de substanțe vasopresorii, în urma diminuării circulației renale. De altfel, cercetările lui Reubi au demonstrat că apariția hipertensiunii arteriale este independentă de ischemia renală și poate apare chiar în absența ei (78). Nu poate fi acceptată nici ipoteza lui Trueta (95) că hiperemia din cursul glomerulonefritei acute ar fi cantonată numai la zona medulară a rinichiului, iar zona corticală ar rămîne ischemică. Aceste supoziții ar putea fi considerate veridice numai în cazul cînd extracția PAH-ului ar fi redusă, fenomen ce nu a putut fi observat. Dacă s-ar admite prin absurd c-ar exista o asemenea reducere, teoria nu ar putea fi acceptată deoarece se știe că în prezența unei extracții scăzute de PAH, raportul dintre valorile O_2 din sîngele de la nivelul arterei și venei renale este normal sau chiar crescut.

Invocarea unor shunturi care scurt-circuitează glomerulii în folosul canaliculelor, de asemenea nu poate fi luată în considerare, deoarece s-ar nega toate descripțiile efectuate pînă acum de anatomiști (80). Ar fi posibil ca, chiar în absența unei ischemii renale, hiperten-

siunea arterială să fie determinată de secretarea de către rinichiul lezionat, a unor substanțe vaso-active. Pînă în prezent, nu există asemenea dovezi.

O serie de cercetări efectuate în 1944 de către Haynes (24) și mai tîrziu de Braun-Menendez (13) nu au dus la nici un fel de concluzii în ceea ce privește secreția de renină. În schimb, Arneil și Dekanski (6), la 8 bolnavi cu glomerulonefrită însoțită de hipertensiune arterială, au putut izola o substanță cu acțiune vasopresorie de tipul angiotensinei.

Bazîndu-se pe faptul că în cursul acestei afecțiuni fundul de ochi rămîne mult timp normal, o serie de autori socotesc că hipertensiunea arterială din cursul acestei nefropatii ar avea o cauză extra-renală. Astfel, Braun-Menendez admite că hipertensiunea arterială s-ar datora unei creșteri a masei sanguine, în urma unei retenții hidro-saline crescute. Această supoziție poate fi pusă la îndoială, pentru că în cercetările privitoare la modificările debitului cardiac, factorii prin care circulația poate produce hipertensiunea, sînt contradictorii.

În prezența acestor constatări, apare dificilă incriminarea unui factor singur în producerea hipertensiunii arteriale. Pînă în prezent, singurul fapt stabilit cu precizie este numai absența ischemiei renale. Reiese, așadar, că nici ea și nici creșterea debitului cardiac nu o pot produce. În asemenea circumstanțe, s-ar părea că poate fi luată în considerație, fără a putea fi confirmată, vasoconstricția periferică.

d) *Sindromul urinar*. Modificările histopatologice de la nivelul glomerulului reprezintă baza patogenică a simptomelor urinare care-și fac apariția chiar de la începutul bolii. În formele medii, volumul urinar este de obicei scăzut. În formele severe, bolnavul este oligo-anuric. Urinele sînt intens colorate și au o densitate crescută. Un simptom prezent în toate formele este hematuria. El este semnul cel mai important și traduce procesul de capilarită glomerulară. Hematuria poate fi microscopică sau macroscopică. Ea se produce în urma distrucției capilarelor, care permite pătrunderea sîngelui în spațiul subcapsular. Diapedeza eritrocitelor, deci hematuria, mai poate surveni chiar și atunci cînd capilarele sînt normale. Alături de hematurie, se întîlnește și proteinurie. Ca și prima, ea reflectă existența unor leziuni glomerulare, care permit trecerea proteinelor la nivelul capilarelor glomerulare. Proteinuria, în glomerulonefrita acută difuză, variază între extremele de 1—10 g‰. În sedimentul urinar, în afară de hematii se întîlnesc diferiți cilindri (epiteliali, hialini, granuloși, leucocitari, hematici), care apar într-un număr cu mult mai mare decît la indivizii sănătoși.

Etiologie și patogenie

Germenul cel mai mult incriminat în declanșarea unei glomerulonefrite proliferative endocapilare difuze este streptococul β — hemolitic din grupul A. Trebuie de subliniat că din acest grup de streptococi nefritigeni, în ordinea frecvenței sînt tipul 12 (cel mai frecvent), tipul 2, tipul 4, tipul 25 și tipul 31. Cu totul excepțional, mai pot fi întîlnite tipurile 1 și Red-Lake (rezervații de indieni) (65) (82).

Cel mai adesea, infecția declanșatoare este amigdalină sau faringiană și mai rar, cutanată. Reumatismul poliarticular acut și scarlatina, maladii în care streptococul este de asemenea incriminat, pot să se complice cu o nefrită, care apare după un interval liber de 10—20 zile.

În declanșarea unei glomerulonefrite difuze acute, mai pot fi incriminați și alți germeni : pneumococul, stafilococul etc., precum și unele virusuri : varicela, rujeola, virusul A.P.C., virusul ECHO și mononucleoza infecțioasă. Trebuie totuși să se sublinieze că nu orice infecție amigdaliană sau faringiană cu streptococ — hemolitic tip A 12 este urmată, în mod obligatoriu, de o glomerulonefrită difuză acută. Prin folosirea testului cu antistreptolizină a lui Todd, Seegal (86) a demonstrat că în peste 94% din cazurile de glomerulonefrită difuză acută, există o infecție cu streptococi. Faptul că acești germeni nu pot fi găsiți nici în urină și nici la nivelul glomerulului a determinat încă de multă vreme să se creadă că ei lezionează endoteliul malpighian sau structurile capilarului glomerular la distanță sau că participă într-un fel sau altul la procese patologice mai complexe.

Progresele recente din domeniul imunologiei renale pledează în favoarea unei patogeneze imunologice a glomerulonefritei proliferative endocapilare difuze post-streptococice acute. Ele se sprijină pe următoarele argumente :

— existența unei perioade de latență între angină sau faringită și debutul maladiei renale ;

— creșterea moderată în unele glomerulonefrite, a gamaglobulinelor ;

— scăderea complementului seric, care sugerează o combinare dintre antigeni și anticorpi ;

— prezența gamaglobulinelor atît în ser cît și la nivelul membranelor bazale vizualizată prin imunofluorescență ;

— existența unor forme experimentale de glomerulonefrită imunologică, care realizează tabloul clinic și histologic apropiat de maladia umană ;

— influența uneori favorabilă a imunodepresoarelor asupra evoluției bolii și

— reșuta posibilă a unei glomerulonefrite după nefrectomie bilaterală sau transplantarea unui rinichi prelevat de la un gemen.

O serie de cercetări efectuate în ultimul timp (3) (10) (17) (18) (66) (70) (109) au demonstrat clinic și experimental, că leziunea de natură imunologică a glomerulului este cauza determinantă și patogenică a glomerulonefritelor postinfecțioase atît la om cît și la animal (11) (58) (50) (51).

Glomerulonefrita poate fi determinată prin două mecanisme imunologice distincte : a) *printr-o depunere de complexe imune* (antigen-anticorp-complement) *în structurile capilarelor glomerulare*, și b) *printr-o depunere de anticorpi la nivelul membranei bazale a capilarelor glomerulare*. Aceștia sînt dirijați contra compușilor antigeni ai membranei bazale din pereții capilarelor glomerulare.

Deși amîndouă aceste mecanisme imunologice determină un răspuns inflamator și sînt întovărășite de diferite modificări morfo-funcționale la nivelul capilarelor glomerulare, totuși ele au de multe ori o traducere clinică și evolutivă diferențiată. Diagnosticul diferențial între aceste două glomerulopatii cu patogeneză imunologică separată, poate fi făcut numai pe baza unor studii complexe de imunofluorescență sau de microscopie electronică.

Glomerulonefrita postinfecțioasă streptococică are ca mecanism patogenic depunerea de complexe imune la nivelul structurilor capilarelor glomerulare. Modificările morfologice principale care reflectă răspunsul rinichiului la agresiune pot fi distribuite în mod difuz sau localizat (în focare). Exudația leucocitelor polimorfonucleare întovărășește activarea sistemului complement unind anticorpii (IgG sau IgM) cu antigenii variați (19) (28) (29) (46) (107). Cînd agresiunea asupra rinichiului și răspunsul inflamator este moderat ca severitate, procesul morbid nu este întovărășit de semne clinice (69). La om (87) și în experiențele de glomerulonefrită la cîine (72) (88), tumefierea și proliferarea celulelor endoteliale și mezangiale și (sau) influxul de celule inflamatorii, compromite fluxul sanguin prin îngustarea lumenului capilarelor glomerulare, fapt ce duce la reținerea în sînge a unor substanțe, care în mod normal sînt epurate de către glomeruli (uree, creatinină, fosfor etc.). Dacă filtrația glomerulară diminuă sever și progresiv, pot apare semnele clinice caracteristice uremiei. Prezența procesului inflamator poate fi determinată în urină prin cercetarea hematuriei, proteinuriei, cilindruriei și piuriei.

Pînă în prezent nu există dovezi în ceea ce privește participarea celulelor limfoide în procesul imunologic ce are loc la nivelul rinichiului bolnavilor cu glomerulonefrită difuză acută streptococică (31)

(97). În procesul de lezionare a celulelor și membranei bazale glomerulare, un rol important îl au unele enzime proteolitice, cum ar fi catepsinele, colagenazele, elastazele etc., ce sînt secretate de polimorfonucleare (16) (21).

Din cele arătate mai sus s-a putut remarca că glomerulonefrita prin complexe-imune, care se întîlnește în glomerulonefrita acută post-infecțioasă endocapilară, se caracterizează printr-o tendință a complexelor antigen-anticorp solubile de a se localiza în pereții capilarelor glomerulare. În *nefritele prin complexe-imune experimentale* s-a dovedit că localizarea, solubilitatea, capacitatea de fixare a complementului și activitatea in vivo a complexelor imune, depind în mare măsură, de concentrațiile antigenului și a anticorpilor (23). Astfel, complexele antigen-anticorp formate în prezența unui exces de antigen au o greutate moleculară scăzută, fixează cantități mici de complement și au o capacitate redusă de lezionare imună. În schimb, complexele imune formate în prezența unei cantități reduse de antigen formează complexe insolubile, care sînt incapabile să circule liber, fiind înlăturate din circulație mai mult prin fagocitare decît prin filtrare. S-a mai observat de asemenea că imunocomplexele formate în prezența unei cantități mici de antigen și care sînt capabile să circule liber, fixează o cantitate importantă de complement ce produce lezionarea tisulară (15). S-a mai demonstrat că animalele incapabile de a fabrica anticorpi în cantitate mare față de anumiți antigeni produc mai ales imunocomplexe circulante (15).

Trebuie subliniat faptul că glomerulonefrita prin complexe-imune diferă de glomerulonefrita prin anticorpi antimembrană bazală (boala anti-M.B.G. sau anti-G.B.M.), prin aceea că nici antigenul și nici anticorpul respectiv nu au vreo relație imunologică cu țesutul renal. Localizarea complexelor imune în capilare nu se datorește unei afinități specifice a anticorpilor față de componenții capilarelor glomerulare.

Deși mecanismele precise care determină ca aceste complexe imune solubile să se concentreze în capilarele glomerulare nu sînt bine cunoscute, totuși, se poate admite că ele pot fi facilitate de existența funcției de filtrare a glomerulului, de creșterea permeabilității pereților vasculari (în urma eliberării de amine vaso-active ca rezultat al interacțiunii complexelor imune cu plachetele sanguine) sau prin creșterea capacității de fagocitare a celulelor mezangiale (24) (30) (97).

Abilitatea complexelor imune de a traversa membrana glomerulară depinde de dimensiunea lor (23) (75). Complexele imune solubile mari, cu localizare subendotelială, sînt ținta mecanismelor celulare de apărare și după activarea complementului stimulează răs-

punsul inflamator și proliferativ de la nivelul glomerulului. Complexele imune mai mici reușesc să traverseze membrana bazală și se concentrează în straturile subepiteliale ale capilarelor glomerulare. Aici ele pot fi izolate și neutralizate de celulele circulante sau celulele tisulare capabile a le degrada. Deși ele nu pot stimula un răspuns inflamator sau proliferativ, faptul că prezența lor se întovărășește de proteinurie, demonstrează totuși că pot influența negativ funcția de filtrare a membranei bazale glomerulare sau a celulelor epiteliale, sau, așa cum au demonstrat Cochrane și Dixon, a amîndurora (22).

După cantitatea și durata prezenței complexelor imune din circulație, glomerulonefrita proliferativă endocapilară postinfecțioasă poate fi acută sau cronică. O glomerulonefrită prin complexe imune acută, reversibilă, se produce în boala serului experimentală. Astfel, după o singură injectare (la iepuri) de mari cantități de albumină străină (serum-albumină bovină), se produc mari cantități de anticorpi contra antigenului străin (32) (75). După 10 zile de la injectarea serului heterolog, la animalele supuse experienței se observă apariția unor complexe antigen-anticorpi, care, în circumstanțele unei cantități moderate de antigen, favorizează producerea unor complexe imune solubile, suficient de mari pentru a lega de ele complementul. Mai tîrziu (după 10 zile), complexele imune dispar rapid din circulație pentru a fi găsite la nivelul pereților vaselor sanguine și îndeosebi, în capilarele glomerulare. Localizarea complexelor imune în capilarele glomerulare determină, în afară de hematurie, și o diminuare a complementului în ser. Examenul histopatologic al rinichiului pune în evidență prezența unei glomerulonefrite proliferative (97). În imunofluorescență se observă de-a lungul suprafețelor pereților capilari, existența unor depozite nodulare de imunoglobuline G (IgG) de iepure, complement și antigen (serum-albumină bovină). Microscopia electronică permite evidențierea, pe fața epitelială a membranei bazale capilare a unor mase dense.

Întrucît în urma primei stimulări, iepurele continuă să producă mai mulți anticorpi, complexele antigen-anticorpi devenind insolubile sînt eliminate din circulație. Dat fiind că altele noi nu se mai formează, iar cele localizate în capilarele glomerulare dispar, se produce o rezoluție a leziunilor glomerulare (97).

Glomerulopatia care apare spontan la om și animal, exemplificată în patologia umană prin glomerulonefrita post-streptococică acută, prezintă caracteristici morfologice și imunologice similare cu cele produse în experimentul acut din boala serului (36).

Injectarea repetată de mici cantități de proteine străine pentru a menține o mai mare perioadă de timp în circulație complexele imune,

poate produce o glomerulonefrită cronică (boala serului heterolog cronică). Studii experimentale pe iepuri au arătat că o serie de factori, în afară de procentul de antigen injectat pe cantitatea de anticorpi sintetizați, influențează răspunsul organismului la administrarea prelungită de antigeni exogeni (33) (97). Pe baza răspunsului imunologic, iepurii pot fi clasați în trei categorii. Astfel, animalele care produc cantități reduse de anticorpi nu pot sintetiza o cantitate mare de complexe imune solubile și, în consecință, nu pot dezvolta leziunile glomerulare. Iepurii care produc mari cantități de anticorpi pot fabrica și cantități crescute de complexe imune. Aceștia pot să se vindece făcînd boala serului, sau să moară prin fenomene de anafilaxie. A treia categorie de iepuri reacționează la stimularea antigenului prin fabricarea unei cantități moderate de anticorpi. Această categorie poate sintetiza acești anticorpi în cantitate mai mare și de asemenea complexe imune solubile, numai după stimulare îndelungată. Ei fac, după săptămîni sau luni, o glomerulonefrită cronică progresivă ce se manifestă prin proteinurie, sindrom nefrotic și uremie, și care, ulterior, produce moartea lor. La aceste animale, antigenul (serum-albumina bovină), anticorpii (IgG) și complementul pot fi evidențiate sub forma unor depozite granulare discrete, localizate de-a lungul suprafeței subepiteliale a membranei bazale glomerulare. La nivelul glomerulului poate fi observată de asemenea o proliferare a celulelor endoteliale și mezangiale, precum și a polimorfonuclearelor.

Prin administrarea parenterală de mici cantități de extracte de rinichi autolog, homolog și heterolog, împreună cu adjuvantul lui Freund, s-a putut reproduce la șobolani o glomerulonefrită progresivă membranoasă (2) (52). Deși la prima vedere s-ar putea crede că este vorba de o glomerulonefrită antimembrană bazală, totuși examinarea la microscopul electronic sau prin tehnica imunofluorescenței a fragmentelor de rinichi se demonstrează că de fapt, se produce o glomerulonefrită prin complexe imune. De data aceasta, localizarea complexelor imune este diferită de cea întîlnită în modelele descrise anterior : ele sînt situate intramembranos și subepitelial, îmbrăcînd aspectul de spiculi cu contur neregulat.

S-a dovedit că antigenul nefritigenic răspunzător de formarea complexelor imune circulante își are originea în zona apicală a marginei „în perie" din epiteliul tubului proximal și nu în membrana bazală (2). O serie de studii (2) au constatat că chiar și la șobolanii normali, se găsesc prezente în circulație mici cantități de antigen tubular (2) (41). Acestea determină fabricarea permanentă de complexe imune, care se localizează în pereții capilarelor glomerulare. Acest model experimental, care asociază un antigen endogen cu un self-mecanism perpetuu, permite explicarea etiopatogenezei glomerulone-

fritei ce apare în mod natural atît la om cît și la animal. El mai demonstreze de asemenea că glomerulonefrita evolutiv-progresivă se poate dezvolta în circumstanțele în care, în organism se formează în mod continuu complexe imune. Pe baza celor de mai sus, s-a emis ipoteza că bolile de natură cronică, cu apariție spontană, de natură bacteriană, virală, parazitară etc., nu lezionează la început rinichiul. Numai ulterior, ele determină apariția unei glomerulonefrite progresive prin complexe imune (97). În acest mod, glomerulonefrita se dezvoltă ca o consecință firească a prezenței permanente a antigenilor endo și exogeni și asocierii lor cu complexele imune solubile.

Circa 90% din nefropatiile glomerulare la om (107) (108)) și aproape în totalitate la animale (cîini, pisici) sînt de tip imunologic. Ca și în nefritele experimentale, unele forme clinice de glomerulonefrită sînt întovărășite de fenomene autoimune (7 a). Metodele experimentale de glomerulonefrită acută prin imunocomplexe au arătat că o mare varietate de antigeni exogeni și endogeni, fără vreo legătură aparentă etiopatogenică pot cauza această boală imunologică.

Factorii predispozanți

Glomerulonefrita proliferativă endocapilară postinfecțioasă streptococică acută este o afecțiune ce *se întîlnește mai frecvent la copil* și la *adolescent* și *mai rar, la adultul tînăr*. În forma comună, edemul și hipertensiunea reprezintă expresia clinică a bolii, iar hematuria și proteinuria, simptomatologia biologică. După Seegal și Little, 70% din cazurile de glomerulonefrită acută apar înainte de vîrsta de 21 ani.

Rolul sexului în susceptibilitatea de a face o glomerulonefrită este foarte important, deoarece există o strînsă legătură între această maladie și sexul masculin, raportul fiind de 2/1, în favoarea acestuia. Nu s-a găsit pînă în prezent nici un fel de explicație. *Incidența bolii* nu poate fi precizată totdeauna din cauză că bolnavii fără o simptomatologie extra-renală, nu consultă decît rareori medicul. Chiar și cînd există o simptomatologie oarecare, diagnosticul este foarte dificil de stabilit, mai ales în formele moderate. La un număr de 35 000 bolnavi admiși în spital, Seegal și Little găsesc nefrita difuză acută la 0,62% din cazuri. Trebuie de subliniat că incidența glomerulonefritei este *independentă de latitudine*. Cercetările autorilor de mai sus arată că boala are aceeași frecvență în zonele nordice cît și în cele sudice ale globului. Cea mai mare incidență a bolii se observă în perioada anului cînd factorii meteorologici determină apariția celor mai multe îmbolnăviri ale căilor respiratorii superioare, prin infecții streptococice. *Expunerea la frig* a fost considerată în trecut ca una

dintre condițiile favorizante pentru apariția glomerulonefritei acute. Importanța acestui factor a început să diminueze în ultimul timp din cauza perioadei de latență dintre infecție și apariția nefropatiei. S-a discutat mult și de *existența unei susceptibilități familiale* în ceea ce privește această boală. Se pare că numeroase cazuri de glomerulonefrită care apar în aceeași familie nu se datoresc unei susceptibilități preexistente, ci unor infecții comune cu o sușă nefritigenă de streptococ, cum ar fi de exemplu, tipul A 12.

Simptomatologie

Pentru descrierea simptomatologiei glomerulonefritei proliferative endocapilare acute post-streptococice se va lua ca model forma comună de boală a adolescentului, care este cea mai caracteristică, mai bine definită și mai frecventă.

În general, *debutul bolii* se face după 5—20 zile de la apariția unei infecții faringo-amigdaliene. El poate fi brusc, caracterizîndu-se prin hipertermie (39°C), cefalee, grețuri și vărsături, lombagii moderate, oligurie și coloratia închisă a urinelor. În cele mai multe cazuri, boala se manifestă la început în mod discret, prin anorexie, astenie, dureri lombare, edematierea feței și colorarea sa palidă. În aceste circumstanțe, numai un examen sistematic poate depista, în această fază, boala. Cu totul excepțional, boala poate apare la început dramatic prin diferite complicații : convulsii, amauroză (din cauza edemului cerebro-meningeal) și edem pulmonar acut. Datorită faptului că cele mai multe cazuri sînt la început aproape asimptomatice, bolnavii sînt văzuți de medic de-abia mai tîrziu, cînd își fac apariția semnele din perioada de stare.

În *perioada de stare*, personalitatea frapantă a glomerulonefritei acute, asupra căreia insistă Hamburger (48), se manifestă prin trei simptome clinice evocatoare — *edeme, hipertensiune arterială și oligurie* — și prin două semne biologice caracteristice — *hematuria și proteinuria*. Acest tablou clasic, numai rareori este întîlnit în practică. De cele mai multe ori, numai unul sau mai multe din aceste simptome domină. De exemplu, la unii bolnavi, edemul poate fi unica tulburare, în timp ce la alții o hematurie importantă poate atrage atenția asupra bolii.

a) *Edemele* se întîlnesc de obicei în 2/3 din cazuri (85). Ele apar și predomină la față, fapt ce atrage atenția de la început atît a bolnavului cît și a anturajului său. De obicei, este vorba de o tumefiere moderată a pleoapelor sau a regiunilor periorbitare. Acest sindrom este mai evident dimineața cînd bolnavul se trezește din somn. Dacă

edemul este mai dezvoltat, atunci se poate observa şi în regiunea maleolară, faţa antero-internă a tibiei şi în regiunea lombară. În unele cazuri, edemul poate fi generalizat, fiind întovărăşit de transudate ale cavităţilor seroase. Edemele au caracterele edemului nefrotic ; sînt albe, moi, nedureroase. Ele apar de obicei la începutul bolii ; în unele cazuri pot fi observate şi mai tîrziu, în cursul evoluţiei bolii. Intensitatea edemului este foarte variată şi este lipsită de valoare prognostică. Ea depinde în cea mai mare parte, de regimul pe care-l primeşte bolnavul. Cu cît este mai mare ingestia de sodiu, cu atît edemele sînt mai importante.

b) *Hipertensiunea arterială* sau sindromul cardio-vascular este prezent în majoritatea cazurilor de glomerulonefrită acută şi după cum afirmă Hamburger „absenţa lui obligă a se reconsidera diagnosticul de glomerulonefrită acută". De obicei, creşterile tensiunii arteriale sînt moderate. Hipertensiunea arterială se instalează precoce, încă din primele zile de boală şi deseori domină întreg tabloul clinic. Reubi găseşte valori tensionale normale la 27% din cazuri, în timp ce H. Sarre (85), numai la 8% din bolnavi. La 10% din cazuri, valorile tensionale sînt mari, presiunea sistolică variind între extremele 180—220 mmHg, iar cea diastolică, între 100—120 mmHg. Uneori, hipertensiunea arterială se instalează în cursul unei glomerulonefrite acute în mod insidios. Creşterea progresivă a valorilor tensionale precede de obicei apariţia tulburărilor cardiace şi cerebrale. Ea poate avea fluctuaţii mari de la o zi la alta, sugerînd prin aceasta, existenţa unui spasm arterial intermitent.

De creşterea tensiunii arteriale sînt legate o serie de tulburări clinice ca : cefalee, ameţeli, vîjîituri în urechi, tulburări de vedere (scotoame, muşte zburătoare, amauroză), tulburări vasomotorii periferice (furnicături, amorţeli, crampe musculare), emotivitate, insomnii etc. Cînd apar tulburări circulatorii cerebrale, manifestările clinice se accentuează şi apar noi simptome : oboseală, apatie, depresiune, respiraţie de tip Cheyne-Stokes, creşterea tensiunii LCR la 80 cm apă, edem papilar, edem retinian : întregul tablou de *encefalopatie angiospastică sau pseudoremia cronică* (Volhard). *Crizele eclamptice propriu-zise sînt precedate* de semnele de mai sus (aura eclampsiei) şi îndeosebi de o cefalee importantă ce se însoţeşte de vărsături, fosfene, torpoare şi amauroză. Dacă tensiunea arterială se instalează rapid şi progresiv, pe lîngă cefalee, greţuri, vărsături, somnolenţă şi confuzie mintală, apar şi convulsii cronice generalizate. Mecanismul intim al acestor tulburări nu este bine cunoscut însă se pare că retenţia de nitrogen nu joacă nici un rol în producerea lor. Există destule argumente că ele s-ar datora în parte ischemiei cerebrale, spasmului arteriolar, hipertensiunii şi edemului cerebral. Convulsiile se pot manifesta continuu sau la diferite intervale de timp, ca şi în epilepsie. De multe ori, moartea survine în timpul acestor crize. În contrast cu tulburările de mai sus, *fundul de ochi este normal.* Nu pot fi observate niciodată hemoragii sau exudate. Îngustări ale arteriolelor şi edeme ale retinei pot fi remarcate numai rareori. Acestea cedează rapid odată cu restul simptomatologiei.

Trebuie de subliniat de asemenea că *presiunea arterei centrale a retinei este deseori crescută* şi aşa-numitul *indice retino-humeral al lui* Bailliart, care la normali şi la hipertensivi nu depăşeşte valoarea de 0,5, la bolnavii cu glomerulonefrită acută poate atinge cifra de 1. Creşterea presiunii centrale a retinei este foarte precoce şi dispare rapid, odată cu amendarea celorlalte simptome ale bolii.

În cursul evoluţiei unei glomerulonefrite acute, *inima poate prezenta variate tulburări.* Reubi găseşte în 33% din cazuri, modificări electrocardiografice : deviaţia axei electrice a cordului la stînga, tulburări de repolarizare, tulburări de conducere intramiocardice şi tulburări de excitabilitate. Tulburările din partea cordului se întind de la discrete modificări electrocardiografice fără simptomatologie clinică, pînă la insuficienţa cardiacă congestivă asociată cu dispnee, tahicardie, ritm de galop, congestie la bazele pulmonare şi creşterea presiunii venoase. Insuficienţa cardiacă este cea mai comună cauză de deces în glomerulonefrita difuză acută. Fenomenele de insuficienţă cardiacă apar mai frecvent la copii. Ca semne de alarmă se pot cita : tahicardia şi scăderea presiunii diferenţiale (prin reducerea presiunii sistolice). În cadrul tulburărilor circulatorii, trebuiesc amintite şi *cele ale capilarelor.* De obicei, la început apare o *capilaroconstricţie ;* ulterior, *atonie capilară.* Presiunea capilară, care în mod normal oscilează între 110—190 mm apă creşte în glomerulonefrita difuză acută pînă la 300—750 mm apă. Creşterea este precoce şi cvasi-specifică glomerulonefritei difuze acute (59). *Permeabilitatea pereţilor capilari,* explorată prin metoda Landis, este crescută atingînd valoarea de 8,3%, (normal : 1,9 ml%). *Rezistenţa pereţilor capilari* este scăzută. Ea se manifestă clinic prin *apariţia peteşiilor, a hemoragiilor retiniene* (moderate) şi *proba Rumpel-Leede pozitivă.*

c) *Oliguria* reprezintă al treilea semn clinic caracteristic. Ea este prezentă în 95% din cazuri. În 5% din cazuri, ea poate apărea ca o *oligo-anurie.* În perioada de stare a bolii, volumul urinar variază între 300—500 ml/24 ore. Valori mai mici se înregistrează atunci cînd filtratul glomerular scade sub 40 ml/mn. Urinele sînt hipercolorate (roş-brun, murdare cu aspect de zeamă de carne, sau sanguinolente). Coloraţia mai închisă a urinii se datoreşte hiperconcentrării, hematuriei sau hemoglobinuriei. În raport cu oliguria creşte şi densitatea urinară. Acest fapt serveşte pentru diagnosticul diferenţial dintre o

glomerulonefrită difuză acută, unde densitatea este mai crescută și alte nefropatii în care ea este normală sau scăzută, cum ar fi insuficiența renală acută, glomerulonefrita difuză subacută, puseele acute ale glomerulonefritei cronice sau chiar unele sindroame nefrotice.

Semnele biologice

Proteinuria și hematuria caracterizează fenomenul de permeabilitate glomerulară și constatarea lor este un martor al atingerii glomerulare.

PROTEINURIA este un semn major, prezent în 88—98% din cazuri. Importanța ei este diferită, însă, în general, este superioară valorii de 1—2 g în 24 ore. După Revillard (79), ea nu este selectivă (mai ales la începutul bolii), totuși, electroforetic se observă că serinele nu sînt totdeauna în proporții mai mari decît globulinele, ceea ce face ca raportul serine/globuline să fie uneori sub 1. Imunoelectroforeza și electroforeza pe gel de amidon pun în evidență cantități importante de α 2-macroglobuline.

HEMATURIA este prezentă în toate cazurile. Ea este macroscopică în 50% din cazuri la adult și în 100% la copil (din cauza unei mai mari fragilități vasculare). Proba Addis-Hamburger arată o cifră de 50—100 milioane pe oră (după Hamburger : 2—3 milioane/oră). Hematuria macroscopică devine microscopică după zile sau săptămîni (cel mult 45 zile) ; ea poate persista în medie 6 săptămîni. Concomitent cu hematuria se observă și *leucociturie*. Aceasta este inferioară hematuriei, deci foarte disociată, fapt ce permite diferențierea unei glomerulonefrite acute de o pielonefrită. Leucocituria dispare în cursul evoluției bolii.

În strînsă legătură cu cele de mai sus, mai trebuie amintită și *prezența cilindrilor* în glomerulonefrita acută. Dintre aceștia, cei mai caracteristici și mai importanți pentru diagnostic sînt *cilindrii hematici și hemoglobinici*. În afară de aceștia, mai pot fi prezenți și alți cilindri ca *cei granuloși, hialini, epiteliali, grăsoși*. Numărul cilindrilor este de 50—100 sau cîteva mii/mn. *Cilindrii granuloși*, ca și *corpii birefringenți* apar în sediment numai după 5—6 săptămîni de proteinurie importantă. *Cilindrii hematici* se întîlnesc constant în urină ; ei atestă prezența hematuriei și caracterul ei intrarenal. *Cilindrii granuloși* sînt singurii care atestă atingerea concomitentă și a tubilor. Debitul lor este mai mare de 7/minut.

În afară de tulburările de mai sus, în urină apar o serie de modificări care atestă suferința de la nivelul rinichiului. Astfel, cercetările chimice evidențiază o scădere a concentrației de clor în urină, care poate fi mai mică decît valorile plasmatice ale acestui anion (Volhard relatează un caz de glomerulonefrită unde clorul în urină prezenta o concentrație de 22,2 mEq/l, în timp ce în plasmă concentrația lui era de 121 mEq/l). Sodiul se comportă asemănător cu clorul, iar potasiul, invers. În general, eliminările acestor electroliți cresc pe măsura ameliorării bolii, deși pacientul nu ingeră sare. Prin aceasta se demonstrează că în perioada de debut a bolii, se produce o acumulare excesivă de electroliți în organism. Creșterea concentrației de electroliți arată că retenția lor se face în cantitate mai mare decît a apei permițîndu-se a se vorbi de o retenție hiperosmolară, de Na și Cl, fenomen caracteristic glomerulonefritei difuze acute și de mare importanță pentru explicarea patogenezei diferitelor simptome ale maladiei. *Eliminarea produșilor de catabolism azotat se menține bună* și concentrarea ureică urinară este crescută. Eliminarea ureei rămîne satisfăcătoare atît timp cît filtrația glomerulară este mai mare 25 ml/mn. Coeficientul de epurație ureică van Slyke este de obicei scăzut față de valorile normale, oscilînd între 25—50%.

Datorită unei eliminări normale a rinichiului, în sînge, nu se întîlnește decît în cazurile severe *sindromul de retenție azotată*. Astfel, creșteri moderate ale ureei de 0,50—1,00 g‰, apar numai la bolnavii cu diminuări importante ale filtrației glomerulare. Se citează un caz (Reubi), unde ureea în plasmă a atins valoarea de 4,69‰). De obicei, creșterea ureei sanguine survine numai după agravarea tabloului clinic. *Eliminarea urinară de creatinină* este mai redusă decît cea a ureei, fiind paralelă cu diminuarea filtrației glomerulare. Se pare, pe de o parte, că, cu excepția cazurilor cu valori scăzute ale filtrației glomerulare, creatininemia se menține în limitele normale de 0,6—1,3 mg%. În aceste cazuri, creatininemia înregistrează creșteri tranzitorii, iar o creatininemie persistentă mai mare de 1,5 mg%, indică în general, o glomerulonefrită difuză acută. *Eliminările urinare de acid uric* sînt normale sau chiar crescute din cauza reabsorbției tubulare. Cu toate acestea, *uricemia* este crescută (7,6—8,6 mg%), precedînd-o pe cea a ureei și scăzînd înaintea ei (Reubi). În unele cazuri, deficitul de eliminare urinară determină creșterea în sînge a produșilor rezultați din putrefacția intestinală : indoli, fenoli, scatoli, oxiacizi aromatici (evidențiați prin reacția xantoproteică și creșterea indicanemiei). Aceste simptome apar în formele de boală cu diureză foarte scăzută cînd se evidențiază și o serie de semne clinice de uremie : anorexie, grețuri, diaree, limbă saburală și prăjită pe margine, somnolență sau din contra, delir și agitație, crampe musculare, contracții clonice, semne de iritație meningeală, dispnee de tip Cheyne-Stokes sau de tip Küssmaul.

Alături de aceste semne clinice şi biologice întîlnite în cursul glomerulonefritei proliferative endocapilare acute, se mai pot observa : *dureri lombare* (discrete, surde în 50% din cazuri) ; *hepatomegalie* (exceptînd cea din insuficienţa cardiacă, în 10% din cazuri) ; *diverse colecţii pleurale* (hidrotorex) şi *raluri de stază* (mai ales la bolnavii cu edeme importante) ; *anemie moderată* (mai ales în cazurile cu evoluţie prelungită) ; *leucocitoză moderată* (mai ales în cazurile complicate cu diferite infecţii) ; şi *eczeme, urticarie, peteşii* (în 20% din cazuri).

Deşi tabloul clinic şi biologic din faza de stare este foarte caracteristic şi specific bolii, totuşi nu toate semnele au aceeaşi valoare (25). Astfel, unele semne au o valoare diagnostică de necontestat, marcînd atingerea glomerulară. Acestea sînt : edemele, hipertensiunea arterială, oliguria, hematuria şi proteinuria. Alte semne au valoare pentru prognostic. Ele traduc răsunetul clinic şi biologic al leziunii glomerulare. Acestea sînt : hipertensiunea arterială şi semnele de supraîncărcare sau de insuficienţă circulatorie, oliguria şi tulburările electrolitice, care pot constitui o ameninţare imediată.

Explorările de laborator în glomerulonefrita difuză acută

1. *SINDROMUL URINAR*

Întrucît în capitolele precedente s-a tratat despre modificările urinare (sindromul urinar), nu ne vom ocupa în continuare decît de alte aspecte pe care laboratorul le înregistrează în cursul evoluţiei glomerulonefritei proliferative endocapilare difuze acute.

2. *EXAMENUL SÎNGELUI*

Hemograma. În perioada de debut a bolii se observă o *poliglobulie relativă ;* în faza de stare şi de topire a edemelor, se remarcă, din contra, o *anemie.* Ea se datoreşte *hemodiluţiei secundare hipervolemiei,* unui oarecare *grad de hemoliză* şi *acţiunii directe a factorului de infecţie* asupra eritropoiezei sau a factorului eritropoietic renal.

După cum s-a subliniat, în această afecţiune apare şi o *hiperleucocitoză* (cînd se asociază şi un factor infecţios). Ea se întovărăşeşte de *limfocitoză* şi de *eosinofilie* (intervenţia mecanismelor imunoalergice în patogeneza bolii).

În faza de debut a bolii se remarcă o *trombocitopenie.* Ea se normalizează paralel cu hipertensiunea arterială. În unele forme de boală, poate apare *purpură,* datorită atît trombocitopeniei cît şi unei capilaropatii. În punctatul sternal se observă o hiperplazie a tuturor elementelor celulare. Masa sanguină este crescută pînă la 14% pe seama plasmei, ceea ce se traduce printr-o scădere a hematocritului. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) este de obicei accelerată şi se datoreşte procesului infecţios.

Se notează de asemenea o hipoproteinemie cu creşterea α_2 şi β -globulinelor în ser, mai ales la bolnavii cu edeme importante şi proteinurie ridicată. *Fibrinogenul* este crescut putînd atinge valoarea de 720 mg%. Colesterolemia prezintă valori ridicate numai în formele cu componentă nefrotică. Lipoproteinograma indică *creşterea lipoproteinelor din grupa* γ, iar glicoproteinograma, o *creştere a mucoproteinelor* (din cauza leziunilor de la nivelul membranei bazale).

Sub influenţa *hipersecreţiei de mineralocorticoizi,* electroliţii se modifică şi ei. Astfel, *bicarbonaţii din sînge sînt moderat scăzuţi* (20 mEq/l) ; *clorul seric este crescut* atît procentual cît şi ca valoare absolută. Valorile Na^+ sînt mai puţin ridicate decît ale clorului. Kaliemia şi tulburările echilibrului acido-bazic nu devin preocupante decît în glomerulonefritele acute anurice.

Probele funcţionale renale sînt totdeauna perturbate, chiar dacă azotemia este numai puţin modificată. Se remarcă o *diminuare a filtraţiei glomerulare.* Există o strînsă concordanţă între filtraţia glomerulară şi intensitatea tulburărilor clinice. Caracteristic este faptul că filtraţia scade tranzitoriu şi că pe măsura ameliorării clinice, creşte şi ea. De altfel, se ştie că procentul de cronicizare a bolii este mai mare la bolnavii cu scăderi importante ale filtraţiei glomerulare. De obicei, în formele medii de boală, filtraţia glomerulară atinge valori de 40% din cele normale. Fluxul plasmatic renal arată în primele zile valori normale, ulterior el creşte sau din contra, scade. În realitate, *fluxul plasmatic renal este crescut ;* cifrele scăzute înregistrate sînt artificiale şi se datoresc tulburărilor de extracţie ale PAH-ului. Creşterea fluxului plasmatic şi sanguin renal infirmă ipoteza unei eventuale ischemii (susţinută de Volhard) şi demonstrează în acelaşi timp, existenţa unei hiperemii în această afecţiune. Cea mai specifică caracteristică a glomerulonefritei difuze acute este *scăderea importantă a fracţiei de filtrare.* Diminuarea maximă a ei (pînă la 0,07, după Reubi) se produce în primele zile de boală, după care treptat, pe măsura ameliorării clinice, revine la normal. Cele mai scăzute valori ale fracţiei de filtrare (FF) se înregistrează la bolnavii gravi.

Determinarea TmPAH-ului şi a TmG, *indică valori scăzute ale acestor parametri funcţionali,* în raport cu gravitatea formelor de boală. Raportul FG/TmPAH demonstrează că tulburările funcţionale de la nivelul glomerulului sînt mai importante decît cele de la

nivelul sistemului tubular. Proba cu PSP arată de obicei *valori scăzute*.

Acest profil hemodinamic şi funcţional al glomerulonefritei difuze acute este caracteristic şi în cazurile cu hipertensiune arterială severă. El se deosebeşte de acela din rinichiul cardiac sau de rinichiul hipertensivilor, unde fluxul sanguin renal este mai scăzut decît filtraţia glomerulară.

Explorările de laborator permit precizarea etiologică a bolii şi patogeneza sa imunologică. În forma comună de boală a adolescentului, care de obicei este luată ca tip de descriere, etiologia streptococică a bolii este cu facilitate demonstrată nu numai prin existenţa unei angine iniţiale, ci şi prin unele teste de laborator, care atestă participarea acestor germeni în determinarea procesului morbid. Prelevarea din regiunea faringo-amigdaliană pune rareori în evidenţă prezenţa streptococilor betahemolitici din grupul A 12, deoarece de cele mai multe ori, înainte de această operaţiune, bolnavii primesc antibiotice care sterilizează focarul infecţios. În schimb, leucocitoza cu polinucleoză, accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor, creşterea fibrinemiei, a α 2-globulinelor şi a γ-globulinelor atestă atît agresiunea microbiană cît şi evoluţia procesului infecţios. Mărturia unei infecţii cu streptococ se obţine prin creşterea anticorpilor antistreptococici. Cel mai adesea se caută anticorpii îndreptaţi contra antigenilor extracelulari şi mai ales a antistreptolizinelor O, care sînt crescute în mod constant şi care pot fi puse în evidenţă cel mai uşor. În general, titrul ASLO depăşeşte 300 U şi poate atinge 2 500 U. El se menţine crescut tot timpul bolii şi scade rapid dacă se aplică corticosteroizi. Anticorpii îndreptaţi contra antigenilor extracelulari nu conferă de loc sau numai foarte puţin imunitate faţă de o reinfecţie. Dozarea lor este necesară ca diagnostic, şi indică prezenţa unei infecţii streptococice în antecedente.

Diminuarea complementului seric (fracţia C_3, C_4 sau β 1C-globulina) confirmă caracterul imunologic al mecanismului patogenic al glomerulonefritei proliferative endocapilare difuze poststreptococice.

Caracterul de boală prin mecanism patogenic imunologic al acestei afecţiuni este atestat şi de examenul histopatologic, efectuat pe fragmentele de rinichi prelevate prin puncţie-biopsie renală şi examinate la microscopul electronic prin metoda imunofluorescenţei. Prin aceste metode se pun în evidenţă complexele de antigen-anticorpi cu distribuţie granulară şi discontinuă pe versantul epitelial al membranei bazale şi în mezangiu, care conţin IgG şi β-1C globuline.

Aspectul exsudativ şi proliferativ al leziunilor histologice explică turgescenţa glomerulului malpighian şi hipercelularitatea, fenomene ce determină o reducere semnificativă a filtraţiei glomerulare. Prevalenţa unuia din cele două procese (exudativ sau proliferativ), condiţionează apariţia unor fenomene *esenţial exsudative*, *esenţial proliferative* sau *mixte*. Trebuie de subliniat că *leziunile sînt strict endocapilare şi esenţialmente reversibile*. Aceasta înseamnă că în glomerulonefrita difuză acută, ele nu depăşesc membrana bazală. De asemenea, în această afecţiune nu se observă *modificări ale substanţei fundamentale mezangiale*.

Orice severitate a fenomenelor exudative, depăşirea membranei bazale, creşterea substanţei hialine din mezangiu şi proliferarea epitelială şi capsulară cu formarea de semilună, reprezintă complicaţii ireversibile ale glomerulonefritei difuze acute. În aceste cazuri, se poate vorbi de o glomerulonefrită acută endo şi extracapilară. În aceste circumstanţe se produce o mutilare definitivă a glomerulului sau o trecere a bolii spre forma cronică.

EVOLUŢIE

După cum afirmă J. Hamburger, evantaiul evoluţiilor posibile ale unei glomerulonefrite acute postanginoase este foarte extins. Din această cauză, pentru urmărirea evoluţiei acestei boli este necesar să se efectueze periodic o serie de controale printre care amintim (25) (48) :

— examenul clinic şi urmărirea permanentă a evoluţiei edemelor, a zgomotului de galop şi a congestiei de la baza pulmonilor ;

— intensitatea semnelor de permeabilitate glomerulară prin numărarea eritrocitelor şi dozarea proteinei din urină ;

— aşa-zisele semne de pancartă, pentru efectuarea unor curbe evolutive privind tensiunea arterială, diureza, curba termică şi curba pulsului ;

— curba activităţii complementare a serului, prin dozarea repetată a complementului seric (fracţiune C' şi mai ales fracţiunea C'_3, C'_4 sau a β 1C-globulinelor ;

— evoluţia testelor inflamatorii nespecifice (VSH şi electroforeza) ;

— evoluţia filtraţiei glomerulare. Cînd filtraţia glomerulară creşte, glomerulonefrita se vindecă ; în cazurile cînd ea rămîne la o valoare constantă, atunci maladia se stabilizează ; în caz de agravare, filtraţia glomerulară diminuă ;

— biopsia renală iterativă şi studiul longitudinal al leziunilor elementare permit să se prevadă atît evoluţia cît şi prognosticul. O singură puncţie-biopsie renală nu are decît o valoare relativă şi nu poate rămîne decît un instantaneu din numeroasele aspecte morfologice ale acestei afecţiuni.

După Reubi, evoluţia glomerulonefritei difuze acute poate urma următoarele stadii :

a) *Stadiul subclinic* se manifestă prin *retenţie hidro-salină* (oligurie, creşterea ponderală), *hipertensiune arterială* şi *semne de suferinţă glomerulară* (proteinurie cu sau fără cilindrurie şi hematurie). Aceste simptome sînt atît de discrete încît nu capătă nici un fel de semnificaţie specială.

b) *Stadiul de evoluţie* se caracterizează prin prezenţa tuturor simptomelor fundamentale ale bolii, suficient de intense pentru a genera tulburări grave de tipul insuficienţei cardiace sau a uremiei acute. Numai un procent mai mic de bolnavi, la care agresiunea infecto-alergică şi răspunsul imunologic au fost intense, brutale şi prelungite şi în cazul cînd terapeutica respectivă a fost tardivă sau inadecvată, trec în stadiul următor :

c) *Stadiul de agravare* poate lipsi în cazurile obişnuite. El se caracterizează printr-o exagerare violentă a tuturor simptomelor principale ale bolii, pînă la intensităţi capabile să antreneze o insuficienţă cardiacă sau renală acută.

d) *Stadiul de ameliorare* începe odată cu eliminarea apei şi a sării reţinute în organism.

e) *Stadiul de vindecare* se caracterizează prin rezolvarea favorabilă a retenţiei de apă şi sare ; bolnavul intră într-un bilanţ hidro-electrolitic echilibrat (eliminările egalează intrările).

Durata diferitelor stadii este foarte variată şi depinde, aşa cum s-a mai subliniat, de intensitatea agresiunii germenilor nefritigeni, de răspunsul imunologic al organismului la această agresiune, de felul tratamentului şi de precocitatea lui. Este foarte dificil de precizat durata stadiului subclinic : se pare că se extinde pe o perioadă de 3—5 zile. Stadiul de ameliorare durează în medie 3—12 zile, iar o glomerulonefrită formă medie, 4 săptămîni. În unele cazuri, evoluţia bolii este mai îndelungată ajungînd pînă la 4 luni şi chiar mai mult. În mod schematic, o glomerulonefrită proliferatifă difuză acută are trei posibilităţi evolutive : de *vindecare completă şi definitivă*, de *trecere în cronicitate* şi de *evoluţie mortală rapidă*. În afară de aceste eventualităţi evolutive, trebuie de subliniat că mai există cazuri în care rămîn *sechele renale după o glomerulonefrită acută, apar recăderi* sau chiar *recidive*.

Vindecarea completă este o eventualitate mai frecventă la copil (75—95%). La adult, ea nu depăşeşte cifra de 66%. *Vindecarea poate fi rapidă* în mai puţin de 6 luni, sau din contră, *lentă* după 6 luni sau chiar ani, lăsînd eventual rezidii cicatriciale. În general, vindecarea survine în două etape (25) : *prima fază de ameliorare rapidă* este marcată printr-o criză de poliurie, topirea endemelor, diminuarea ponderală şi scăderea tensiunii arteriale. Această evoluţie clinică ce durează 2—6 săptămîni, se mai însoţeşte de asemenea de o diminuare a ureei sanguine, o criză sodată şi o ameliorare a filtraţiei glomerulare. *Faza a doua, sau de ameliorare lentă* se caracterizează prin dispariţia completă a hematuriei microscopice şi a proteinuriei. Ea durează în medie, 9—12 luni.

După Revillard (79) evoluţia stereotipică a aspectului electroforetic al proteinuriei poate furniza indicaţii asupra prognosticului. La începutul bolii, se observă sărăcirea traseului electroforetic cu dispariţia liniilor α_1 şi inter α. Mai tîrziu, cînd proteinuria este în jur de 0,50 g‰ încep să apară caracterele proteinuriilor fiziologice întovărăşite de serine şi siderofilină în cantităţi crescute, precum şi alte albumine cu greutate moleculară crescută cum ar fi β 2 A, γ şi α 2 M. În ultima fază evolutivă nu apar decît α 2 M şi celelalte fracţii proteice normale. Apariţia precoce a unui traseu electroforetic normal în urină este un semn de vindecare patentă.

Trebuie de reamintit că durata bolii, vindecarea sau cronicizarea sînt dependente de severitatea infecţiilor care le-a precedat. De asemenea persistenţa unei proteinurii mai mult de 3—4 luni este de mai rău augur decît o microhematurie.

Dintre factorii care pot influenţa evoluţia bolii şi prognosticul trebuie luaţi în considerare următorii (Reubi) :

Vîrsta bolnavului (copiii au prognostic mai bun). *Momentul instituirii tratamentului* (cu cît acesta este mai precoce cu atît este mai eficace) şi *corectitudinea lui* au o importanţă foarte mare. De asemenea, importanţă pentru evoluţie şi prognostic au şi *tipul epidemiologic de streptococ* precum şi *tabloul clinic al bolii*. Formele prelungite şi severe de boală se însoţesc de modificări serologice : *testul ASLO* (fără importanţă cînd se face tratament cu antibiotice şi glicocorticoizi) şi mai ales scăderea *complementului seric*. *Evoluţia şi modificările citologice urinare* pot aduce date importante privitoare la evoluţie şi prognostic. Astfel, în formele cu tendinţă de vindecare, atît hematuria cît şi cilindruria încep să diminue. Importanţă prea mare pentru evoluţia şi prognosticul bolii *par că nu au modificările histopatologice renale*. O evoluţie defavorabilă poate fi sugerată de *apariţia unei anurii prelungite* (2—3 zile). Forma anatomo-clinică determină uneori modificări în evoluţia unei glomerulonefrite acute. Astfel, *formele clinice grave şi cele cronice* pot duce la deces. Indicaţii valoroase asupra evoluţiei şi prognosticului pot fi furnizate de probele funcţionale renale şi îndeosebi de filtraţia glomerulară. O filtraţie glomerulară mai mică de 40—50 ml/mn sugerează o evoluţie severă a bolii.

Pentru a se putea afirma că un bolnav cu glomerulonefrită acută poststreptococică s-a vindecat, este necesară realizarea celor 4 criterii așa-zise de *„vindecare"* (25) :

Criteriul cronologic implică a nu se vorbi de vindecarea bolii înainte de 1 an de evoluție. *Criteriul clinic* se referă la dispariția sindromului vascular (hipertensiune arterială) și a celui hidrosalin (edematos). *Criteriul biologic* necesită dispariția completă a proteinuriei, hematuriei microscopice, a cilindrilor granuloși și o curbă normală a electroforezei proteinelor urinare. Este necesară de asemenea normalizarea activității complementare. Aceste teste biologice trebuiesc repetate la trei examene succesive. *Criteriul funcțional de vindecare* constă din existența unei filtrații glomerulare în limitele valorii normale.

Deși glomerulonefrita difuză acută se vindecă într-un însemnat număr de cazuri, totuși, ea reprezintă o boală a cărui prognostic trebuie să fie totdeauna rezervat. Chiar vindecarea aparentă nu permite evitarea supravegherii și a rezervei cuvenite. În toate cazurile se impune urmărirea sistematică prin mijloace clinice și de laborator, a bolnavului, cel puțin odată la 6 luni. Dacă cele 4 criterii de vindecare sînt reunite, puncția-biopsie poate fi evitată, deoarece, după cum se știe, în această afecțiune există o corelație anatomo-clinică strînsă. După Earle și Jennings (55), înainte de vindecarea morfologică completă, toate glomerulonefritele acute postinfecțioase trec printr-o fază de hiperplazie mezangială lent regresivă.

Evoluția rapid progresivă. În această eventualitate de cronicizare, tulburările clinice și biologice în faza de debut se prelungesc și se completează cu altele noi, cum ar fi apariția unui sindrom nefrotic și diminuarea progresivă a filtrației glomerulare. În cursul acestei evoluții, care se extinde pe o perioadă de 1—5 ani, nu există remisiuni, bolnavul îndreptîndu-se spre o insuficiență renală terminală, cu hipertensiune severă, anemie și retenție azotată. Trebuie de subliniat că în acest interval de timp, traseul electroforetic al proteinuriei rămîne patologic. Această trecere spre cronicitate se cunoaște sub termenul de glomerulonefrită subacută și îmbracă tabloul clinic al unei glomerulonefrite extracapilare mutilante. Întîlnită în 7—12% din cazuri la adult și numai în 5% la copil, glomerulonefrita extracapilară subacută ar fi o complicație evolutivă a glomerulonefritei acute endocapilare severe, foarte exsudative, sau ca o formă d'emblée endo și extracapilară.

Evoluția lentă. În 20—30% din cazuri la adulți și în 5—15% la copii, după o ameliorare inițială, se observă persistența unei proteinurii moderate (cu macromolecule în proteinograma urinară), hematurie microscopică de 10 000—50 000 hematii/mn și hipocomplementemie. Această fază este deseori denumită glomerulonefrită acută, formă prelungită. Ea poate duce la vindecarea sau la cronicizarea acesteia. În această fază, histopatologic se observă o simplă persistență a unei hiperplazii mezangiale, sau leziuni mai evolutive de tip parieto-proliferativ, lobular sau endo și extracapilar. Din acest moment, trecerea spre cronicizare este definitivă putînd apare secundar un sindrom nefrotic (glomerulonefrită cronică cu predominență nefrotică) și (sau) a unui sindrom vascular (glomerulonefrită cu predominență hipertensivă). În aceste cazuri cu evoluție prelungită, numai biopsia renală este capabilă să dea indicații asupra prognosticului, deoarece ea singură permite diferențierea leziunilor potențial reversibile (proliferative pure și endocapilare) și a leziunilor ireversibile de sclerohialinoză intercapilară sau de proliferare epitelială. Supravegherea selectivității proteinuriei permite în același timp, selecționarea bolnavilor care trebuiesc supuși biopsiilor iterative.

Evoluția mortală. După Reubi (77), 12% din cazuri, iar după Addis (1) 5—10% din cazuri mor în perioada acută a bolii. Moartea se produce prin : encefalopatie hipertensivă asociată cu convulsii, insuficiență cardiacă, (mai ales edem pulmonar acut), uremie și bronhopneumonie sau septicemie. În ultima vreme, datorită tratamentului precoce și corect aplicat, nu se întîlnesc decît extrem de rar decese prin edem pulmonar acut, septicemie sau stări convulsivante. Din această cauză mortalitatea a scăzut la procente de 1—2% (49).

Reșutele și recidivele. În cursul fazei lente de evoluție spre cronicizare, *reșuta* este foarte frecventă și constituie un semn valoros de instalare a unei insuficiențe renale cronice. Se manifestă prin episoade pasagere de exacerbare, care pot fi precedate de angine sau cu ocazia unor vaccinări intempestive. Deși sînt tranzitorii, totuși aceste episoade, sînt mărturii ale unor evoluții lezionale. În această perioadă, punerea în evidență a unei proteinurii neselective între aceste episoade (și eventual puncția-biopsie renală), facilitează diagnosticul puseelor acute pe o lezionare anterioară.

Apariția *recidivelor* în glomerulonefrita proliferativă endocapilară postinfecțioasă este excepțională din cauză că agresiunea streptococică antrenează o imunitate durabilă contra unui anumit tip. Totuși, reapariția unei proteinurii neselective la un bolnav care a suferit de o glomerulonefrită proliferativă indică, fără echivoc, o recidivă.

Sechelele. Un semn important pentru precizarea existenței unei sechele după o glomerulonefrită acută este *proteinuria.* Pentru ca aceasta să poată fi considerată sechelară și nu reziduală, ea trebuie

să îndeplinească 5 criterii : 1) să fie moderată, sub 1,50 g/24 ore şi cu traseu electroforetic foarte selectiv sau fiziologic, 2) bolnavul să nu prezinte o hematurie microscopică (sub 1 000 hematii/mn), 3) activitatea complementară a serului să fie normală, 4) filtraţia glomerulară să fie normală, şi 5) examenul histopatologic din fragmentul renal să fie normal. În alte circumstanţe decît cele de mai sus, proteinuria este martorul unei manifestări lezionare active.

Formele clinice ale glomerulonefritei difuze acute

Debutul, simptomatologia şi evoluţia unei glomerulonefrite difuze acute sînt deosebit de variate şi creează aspecte clinice şi evolutive variate.

Criteriile pe baza cărora se face separarea diferitelor forme clinice de glomerulonefrită difuză acută, sînt şi ele diferite :

1. *FORMELE CLINICE DUPĂ SIMPTOMATOLOGIE*

a) *Forma completă* se caracterizează prin prezenţa celor 4 mari sindroame : *urinar, hipertensiv, azotemic* şi *hidro-salin* (hidropigen).

b) *Forma incompletă sau oligosimptomatică* cuprinde următoarele :

— formele fruste sînt cele mai frecvente. Ele sînt depistate de obicei în urma unor examene sistematice efectuate cu ocazia unei epidemii de glomerulonefrită acută într-o colectivitate şcolară sau militară, sau de anginâ streptococică. Simptomatologia clinică este foarte discretă sau absentă, singurele semne ale bolii fiind proteinuria moderată, hematuria microscopică şi proteinograma urinară neselectivă. În general, în aceste forme, leziunile histologice sînt discrete, focale sau parcelare, iar proliferarea endocelulară puţin marcată. Din cauza evoluţiei lor imprevizibile, aceste forme trebuiesc supravegheate şi tratate cu aceeaşi meticulozitate şi precocitate ca cele complete.

— forma hipertensivă (nefrita fără nefrită, nefrita fără hematurie şi fără proteinurie, nefrita cu hipertensiune postinfecţioasă acută) se manifestă clinic numai prin prezenţa unei hipertensiuni arteriale. Se caracterizează printr-un debut brutal şi manifestări cardiovasculare imediat după un puseu infecţios. Din cele *3 simptome cardinale ale lui Volhard* (107), lipsesc hematuria microscopică şi proteinuria, singurul semn fiind hipertensiunea arterială. După descrierea acestei forme de către Hutt şi de Wardener în 1958 (54), numeroşi alţi autori au contribuit la conturarea tabloului clinico-morfologic al

acestei forme de glomerulonefrită (53). Această formă clinică are importanţă deosebită deoarece constituie cel mai bun exemplu de disociere anatomo-clinică (simptomatologie clinică săracă şi aspecte histopatologice caracteristice unei glomerulonefrite acute proliferative) şi pentru că ea atrage atenţia asupra eventualităţii unei glomerulonefrite în faţa unei hipertensiuni arteriale cu debut brutal.

— forma edematoasă pură (Eppinger, Goia) denumită şi nefrita analbuminurică şi anhipertensivă, se caracterizează prin edeme. Existenţa sindromului nefrotic în faza precoce a bolii nu are nici un fel de semnificaţie prognostică. Evoluţia acestei forme clinice este foarte bună.

— forma renală se caracterizează numai prin prezenţa proteinuriei, hematuriei şi cilindruriei. De obicei, are o evoluţie favorabilă.

— forma hematurică pură se reduce numai la o hematurie microscopică izolată. Diagnosticul ei este foarte dificil şi necesită eliminarea unei cauze de sîngerare urologică.

— formele anurice se împart în două varietăţi diferite :

● *glomerulonefritele acute anurice benigne* se caracterizează printr-o scurtă perioadă de anurie, cu reluarea rapidă şi de bună calitate a diurezei (urini concentrate). Indiferent de gravitatea manifestată de boală în cursul acestei perioade, această formă evoluează favorabil, dacă în timpul crizei supravieţuirea este menţinută prin mijloacele de epurare extrarenală.

● *glomerulonefritele acute anurice maligne.* În 1956 J. Hamburger separă din grupul glomerulonefritelor acute aceste forme, cărora le atribuie caractere histologice, clinice şi evolutive specifice. Ele constituiesc 1—5% din atingerile glomerulare acute şi pot apare la orice vîrstă în urma unui episod infecţios şi chiar, „primitiv". După o fază de oligurie, se instalează o anurie progresivă. Anuria poate apare şi d'emblée. În afară de anurie, bolnavii mai prezintă proteinurie abundentă şi hematurie. În sînge, în afară de o anemie constantă şi importantă, se mai găseşte o hipergamaglobulinemie. Din punct de vedere histopatologic, aceste forme se caracterizează prin leziuni extracapilare difuze şi omogene. Este important de subliniat că toţi glomerulii sînt interesaţi în acelaşi grad. În cîteva săptămîni, aceşti glomeruli se transformă în „pain à cacheter" fibrohialini. Cîteodată se observă o adevărată necroză glomerulară. Evoluţia este mortală în cîteva săptămîni, dacă nu se intervine prin mijloace de epuraţie extrarenală. Transplantarea renală în faza precoce nu este indicată deoarece prezenţa anticorpilor anti-rinichi circulanţi ar putea produce boala de transplant.

FORMELE CLINICE DUPĂ GRAVITATEA BOLII

a) *Formele fruste* se caracterizează prin hipertensiune arterială moderată, sindrom urinar şi edeme reduse. În această formă, simptomele bolii dispar fără a lăsa sechele, în cîteva luni.

b) *Formele uşoare* pot evolua favorabil vindecîndu-se sau, din contra, cronicizîndu-se.

c) *Formele medii* se caracterizează printr-o ameliorare rapidă.

d) *Formele grave* se manifestă prin sindroame bine conturate, intense care duc spre insuficienţă cardiacă şi insuficienţă renală.

e) *Formele mortale* evoluează de la început grav, prezentînd numeroase complicaţii. Au un prognostic infaust.

FORME DUPĂ EVOLUŢIA BOLII

a) *Forme cu vindecare rapidă* în 6 săptămîni — 3 luni.
b) *Forme cu vindecare mai lentă* (3—6 luni).
c) *Forme prelungite* cu evoluţie de 2—3 ani.
d) *Forme cronicizate.*

FORME DUPĂ TEREN

Tabloul clinic şi îndeosebi evoluţia unei glomerulonefrite acute diferă mult după cele 3 mari etape ale vieţii.

a) *La sugar,* glomerulonefrita se întîlneşte foarte rar, acestei vîrste fiindu-i specific sindromul nefrotic. La această vîrstă, diagnosticul este dificil de pus atît din cauza tabloului clinic şters, sub care evoluează boala, cît şi din cauza simptomelor de împrumut, care sînt înşelătoare. În general, la sugar, boala poate fi confundată cu convulsii, insuficienţă cardiacă sau cu o simplă toxicoză. Examenele de urină şi proteinuria pot ajuta la depistarea afecţiunii renale, care în afară de hematurie, proteinurie, edeme discrete, tulburări cardiorespiratorii, poate debuta cu nişte convulsii banale, fără vreun raport cauzal cu o creştere tensională. Prognosticul, la această vîrstă este excelent.

b) *La copil,* glomerulonefrita difuză acută survine mai frecvent între 3—8 ani şi se caracterizează printr-o simptomatologie iniţială bogată. Este mai frecventă la băieţi decît la fetiţe (raport 3/2). Debutul bolii este zgomotos manifestîndu-se uneori prin pusee de edem cerebro-meningeal însoţit de cefalee, greţuri, vărsături, crize convulsive sau somnolenţă. Mai rar, se pot observa amauroză sau comă. Alteori, boala poate debuta printr-un edem pulmonar acut sau un edem al glotei sau, în forma pseudo-apendiculară, printr-un abdomen acut. La această vîrstă, afecţiunea evoluează totdeauna cu hipertensiune arterială (tens. arterială maximă între 120—180 mmHg, minima între 80—120 mmHg).

c) *La adult,* glomerulonefrita acută se evidenţiază printr-un potenţial evolutiv diferit de cel al copilului şi al adolescentului. Ca elemente specifice ale acestei forme se pot sublinia : mărirea volumului inimii şi congestia pulmonară de tip central. Tabloul clinic se însoţeşte deseori de epanşamente pleurale uni sau bilaterale.

d) *La vîrstnici,* glomerulonefrita acută este mai rar întîlnită. Se pare că din cauza depistării tardive, această formă clinică are un prognostic sever. În cazurile unde diagnosticarea a fost precoce, prognosticul nu diferă de acela din glomerulonefrita clasică a adultului. Nu rareori, la bătrîni, glomerulonefrita poate debuta printr-o anurie.

e) *La femeia însărcinată* diagnosticul de glomerulonefrită acută este foarte dificil. De multe ori, în aceste circumstanţe, această maladie este confundată cu o pielonefrită acută gravidică sau cu o nefropatie disgravidică. În general, afecţiunea apare începînd din al treilea trimestru, printr-un sindrom nefrotic, hematurie microscopică şi hipertensiune. Prognosticul este destul de sever pentru bolnavă şi foarte grav pentru făt din cauza posibilităţii apariţiei unor crize eclamptice.

Diagnosticul pozitiv al glomerulonefritei difuze acute

În afară de cazurile şi formele clinice arătate mai sus, expresia clinică şi simptomatologia biologică a glomerulonefritei proliferative endocapilare difuze acute poststreptococice sînt atît de specifice încît diagnosticul este foarte uşor de pus. În forma clasică el se bazează pe existenţa celor 4 sindroame caracteristice : *hidro-salin, hipertensiv, hiperazotemic* şi *urinar.*

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL GLOMERULONEFRITEI DIFUZE ACUTE

Diagnosticul diferenţial al glomerulonefritei difuze acute trebuie făcut cu alte nefropatii şi apoi cu alte afecţiuni.

a) *Diagnosticul diferenţial cu o nefrită în focare*

Glomerulonefrita difuză acută prezintă următoarele caractere care o diferenţiază de cea parcelară sau în focare : 1. perioada de latenţă de 5—20 de zile între infecţie şi debutul maladiei, 2. simptome urinare mai complexe şi mai intense (nu sînt obligatorii), 3. prezenţa de edeme palpebrale şi maleolare şi hipertensiune arterială, 4. prezenţa facultativă a unei hiperazotemii, 5. evoluţie mai lentă, 6. fracţia de filtrare inferioară cifrei de 0,15.

b) *Diagnosticul diferențial cu o glomerulonefrită subacută sau cronică d'emblée. Anamneza* informează asupra debutului insidios și neobservabil în forma d'emblée, în timp ce în glomerulonefrita acută, apariția este bruscă. *Evoluția* este mai rapidă în cursul unei glomerulonefrite acute.

c) *Diagnosticul diferențial cu o nefrită cronică cu evoluție în etape* se bazează pe următoarele criterii : 1) anamneza indică o nefropatie anterioară, 2) tulburările funcționale renale sînt mai evidente în forma cronică, 3) fundul de ochi, dacă este normal sau prezintă numai o discretă stază venoasă sugerează existența unei nefrite acute, 4) evoluția este elementul decisiv.

d) *Diagnosticul diferențial cu nefropatiile cu tablou clinic de falsă glomerulopatie.* Asemenea circumstanțe se întîlnesc în cursul pielonefritelor acute. Absența hipertensiunii arteriale, a edemului, prezența frisoanelor, a febrei și a unei leucociturii importante permit diagnosticarea pielonefritei.

e) *Diagnosticul diferențial cu puseele acute ale unei glomerulonefrite preexistente și a glomerulonefritelor presupuse acute* (Milliez), se poate efectua pe baza antecedentelor, a vascularitei sau a insuficienței renale de debut și mai ales, a leziunilor histopatologice pe fragmentele renale obținute prin puncție-biopsie.

f) *Diagnosticul diferențial cu o necroză papilară grefată pe o pielonefrită cronică* se face pe baza următoarelor semne : 1) prezența unor infecții ale căilor aeriene superioare răspunzătoare de apariția unei glomerulonefrite acute, 2) funcțiile renale foarte alterate (azotemie marcată, clearance-ul creatininei endogene scăzut cu fracția de filtrare normală, densitatea urinară ușor scăzută) pledează pentru necroză papilară, 3) edeme și hipertensiune arterială moderată se pot întîlni și în pielonefrite, 4) evoluție : necroza papilară este de cele mai multe ori fatală.

g) *Diagnosticul diferențial cu edemele feței* (edemul Quincke, edemul inflamator etc.), este lesne de făcut datorită faptului că ele nu se însoțesc de simptome clinice și biologice patologice renale.

h) *Diagnosticul diferențial* trebuie de asemenea făcut cu *hematuriile esențiale sau cu cele de natură chirurgicală* (pielite, cistite, pielonefrita hemoragică, neoplasmul renal, tuberculoza renală etc.).

i) *Diagnosticul diferențial cu alte nefropatii glomerulare cu evoluție acută.* Aceste afecțiuni nu au caracterul franc și specific al glomerulonefritei acute. Semnele biologice și în deosebi examenul histopatologic poate diferenția aceasta de alte afecțiuni renale glomerulare cum ar fi : *nefropatiile din colagenoze* (lupusul eritematos diseminat, periarterita nodoasă, sindromul Wegener, sindromul Goodpasture etc.), *sindromul hemolitic și uremic, microangiopatia trombotică generalizată sau forma exclusiv renală, nefroangioscleroza malignă Allen* etc.

Aprecierea stadiului evolutiv, al gradului de atingere renală și al prognosticului în glomerulonefrita acută proliferativă endocapilară difuză post-streptococică

În raport cu intensitatea lezionărilor de la nivelul glomerulului, o glomerulonefrită difuză acută se poate vindeca fără sechele, evolua spre o glomerulonefrită intercapilară sau, dacă atingerea inițială inflamatorie depășește membrana bazală, complica. În momentul cînd albuminuria diminuă, hipertensiunea arterială scade, azotemia revine la normal și simptomele urinare se ameliorează, există 3 posibilități evolutive : *de vindecare completă, de vindecare cu sechele* (leziuni cicatriciale reziduale) și *de cronicizare.* Acestea depind de evoluția leziunilor histologice de la nivelul rinichiului. Astfel, în majoritatea cazurilor, vindecarea morfologică și odată cu ea și cea clinică și biologică, survine într-o perioadă mai scurtă de 1 an, după ce mai întîi a trecut printr-o fază membranoidă. Acumularea de substanță fundamentală intercapilară nu trebuie considerată ca un proces cicatricial și ireversibil. Acest lucru cu atît mai mult cu cît această glomerulopatie intercapilară poate rămîne staționară sau sechelară, sau poate evolua rapid către o glomerulonefrită lobulo-nodulară sau glomerulonefrită parieto-proliferativă sau chiar către o sclerohialinoză progresivă și ireversibilă a flocusului. În toate aceste eventualități, membrana bazală, epiteliul, capsula și țesutul periglomerular rămîn intacte.

Cînd fenomenele exsudative depășesc membrana bazală și pătrund în teritoriile extracapilare și periglomerulare, ele antrenează o proliferare epitelială și capsulară. Proliferarea extracapilară supraadăugată poate deveni alterația predominantă, traducîndu-se clinic printr-o glomerulonefrită subacută și glomerulonefrită malignă, în raport cu intensitatea procesului patologic sau ea poate rămîne moderată, neregulată, determinînd apariția glomerulonefritei cronice sclerozante a cărei leziuni sînt foarte polimorfe. În ambele circumstanțe, leziunile extra-capilare se asociază cu cele endocapilare și țesutul interstițial periglomerular participă activ la fenomenele inflamatorii. Din toate acestea reiese că evoluția unei glomerulonefrite este condiționată de difuziunea leziunilor exsudative și proliferative.

Dacă fenomenele exsudative sînt importante şi depăşesc membrana bazală, prognosticul este foarte rezervat.

În afară de cercetarea modificărilor histopatologice de la nivelul rinichiului, pentru aprecierea stadiului evolutiv şi a prognosticului unei glomerulonefrite acute endocapilare pot fi utilizate o serie de semne clinice, funcţionale şi biologice, cu valoare deosebită, cum ar fi : *hipertensiunea arterială, proteinuria* şi *hematuria, clearance-urile renale* şi *activitatea complementară a serului.*

a) *Hipertensiunea arterială.* Cînd după cîteva săptămîni de evoluţie, hipertensiunea arterială scade nu trebuie conchis că nefropatia s-a vindecat, deoarece, formele cronice de glomerulonefrită difuză pot evolua mult timp fără creşteri tensionale.

Dacă după atenuarea sau dispariţia altor simptome, hipertensiunea persistă nu înseamnă în mod obligator c-ar fi vorba de existenţa unei glomerulonefrite subacute sau cronice. Este de altfel cunoscut că deseori o hipertensiune arterială esenţială poate să fie depistată cu ocazia unei nefropatii sau că aceasta din urmă a fost primum movens al unei hipertensiuni arteriale.

b) *Proteinuria şi hematuria.* O glomerulonefrită se consideră vindecată atunci cînd proteinuria dispare, iar sedimentul urinar se normalizează. Dacă în urină mai rămîn urme de albumină şi hematuria persistă, există mai multe supoziţii : glomerulonefrita difuză acută este pe cale de vindecare, este vindecată cu sechele sau progresează spre cronicizare. Dacă proteinuria este abundentă şi sedimentul rămîne mai departe patologic, atunci poate fi vorba de o nefrită cronică sau de o nefrită acută încă în evoluţie. Sarre (84) opinează că prognosticul este favorabil atunci cînd proteinuria reziduală nu depăşeşte valoarea de 0,50 g‰, iar sedimentul este normal.

c) *Probele funcţionale renale.* Explorările funcţionale renale constituiesc adevărate „biopsii funcţionale", care oferă numeroase indicaţii în ceea ce priveşte evoluţia şi prognosticul glomerulonefritei difuze acute. Trebuie de subliniat însă că o singură determinare a clearance-ului nu are valoare orientativă chiar dacă datele obţinute sînt patologice şi că în ceea ce priveşte glomerulonefrita difuză acută, importanţa cea mai mare o are fracţia de filtrare. Ea atinge valorile cele mai scăzute în primele 4 săptămîni de boală, iar în caz de vindecare, ea se redresează progresiv, normalizîndu-se. Determinarea fracţiei de filtrare este cel mai fidel indice al evoluţiei unei nefrite acute. *Ea este martorul cel mai fidel al ameliorării procesului morbid glomerular.*

Alte probe funcţionale au valori mai limitate. Astfel, proba lui Volhard nu poate fi totdeauna efectuată şi nu are valoare, iar proteinuria, hematuria, cilindruria şi altele, pot rămîne luni de zile staţionare, nepermiţînd stabilirea naturii sau evoluţiei unei glomerulonefrite acute. Comparaţia a două valori succesive ale clearance-urilor permite nu numai precizarea sensului evolutiv al bolii, ci şi rapiditatea cu care se efectuează această evoluţie. Astfel, dacă în a 4-a sau a 5-a săptămînă de evoluţie a unei glomerulonefrite, fracţia de filtrare este de 0,12 şi după 10—12 săptămîni ea este de 0,14, se poate bănui o evoluţie lentă. Dacă această redresare se operează într-un interval mai scurt, afecţiunea este de scurtă durată. În unele cazuri, există o concordanţă între clearance-uri şi proteinurie, alteori discontinuă. Valorile absolute ale filtraţiei glomerulare şi ale fluxului sanguin renal au valoare mare, aproape ca şi cele ale fracţiei de filtrare. Cînd filtraţia glomerulară rămîne diminuată, chiar în absenţa altor semne, există posibilitatea unei vindecări cu sechele. Scăderea fluxului sanguin renal are un prognostic rezervat şi este evidenţa unei forme proliferative de boală. Trebuie de subliniat că interpretarea clearance-urilor capătă anumită valoare numai în limita datelor clinice şi a celor obţinute de histopatologie.

d) *Activitatea complementară a serului.* Deşi existenţa unor variaţii ale activităţii complementare a serului în cursul unor glomerulonefrite era de multă vreme cunoscută, studiul acestora nu a luat amploarea de astăzi, decît după ce cunoştinţele asupra sistemului complementar au făcut progrese importante. Dozările activităţii complementare globale (CH_{50}, complementul hemolitic) şi a diverselor fracţiuni ca C_3 (β-1-globuline), C_4, C_{19}, C_3 proactivator (C_3PA) prin imunodifuziune specifică au devenit astăzi, o practică de rutină. Dozările complementului au un dublu interes : *interes practic* pentru diagnosticul şi forma clinică evolutivă (evoluţia) a glomerulopatiei şi *interes teoretic* privitor la înţelegerea mecanismului patogenic lezional (60) (83).

Glomerulonefrita difuză acută streptococică este una dintre cele 4 tipuri de glomerulopatii în care se observă o scădere a activităţii complementare a serului (glomerulonefrită acută streptococică, glomerulonefrita lupică, glomerulonefrita cu depozite dense şi glomerulonefrita membrano-proliferativă). În glomerulonefrita acută difuză post-streptococică, în fază iniţială, CH_{50}, C_3 şi properdina sînt scăzute ; în unele cazuri, este scăzut şi C_4, însă revine rapid la normal. Corectarea fracţiei C_3 a complementului se face mult mai lent. În cazurile favorabile, ea se realizează în a 6-a—8-a săptămînă, constituind un excelent element de prognostic.

După cum s-a mai amintit, dozările complementului în ser au şi o importanţă teoretică, deoarece această substanţă joacă un rol decisiv în geneza leziunilor de la nivelul rinichiului. Complementul

poate fi activat în numeroase circumstanţe, fie în urma fenomenelor imunitare (anticorpi specifici solubili depuşi în ghemul vascular), fie prin intermediul agresiunilor variate infecţioase, toxice etc. Oricare ar fi stimulul, activarea complementului duce la eliberarea unor substanţe proinflamatorii precum şi agregarea plachetară şi coagularea. Astfel, activarea complementului constituie un lanţ intermediar foarte important în patogenia unor glomerulonefrite.

e) *Fenomenele de coagulare intravasculare.* Prezenţa unor depozite de fibrină în unele glomerulonefrite, identificată graţie microscopiei electronice şi mai ales imunofluorescenţei, sugerează intervenţia şi a unor fenomene de coagulare intravasculară. Aceste depozite de fibrină par a fi consecinţa reacţiei imunitare prin intermediul activării complementului şi unei eventuale agregări plachetare. Această fibrinoformare locală joacă un rol agravant, deoarece ea intensifică reacţiile inflamatorii şi suscită formarea de ţesuturi scleroase. Din această cauză, procesul de coagulare intravasculară trebuie studiat în cursul unei glomerulapatii acute. Fiind vorba de o coagulare intravasculară localizată, perturbările constantelor de hemostază de obicei lipsesc. Din această cauză se evaluează produsele de degradare a fibrinei (PDF), care aduc date importante. Trebuie de subliniat că în timp ce PDF din sînge sînt inconstante şi atunci foarte moderat perturbate, în urină anomaliile eliminării PDF sînt extrem de importante. Lagrue (60) arată că în glomerulonefritele proliferative, PDF urinare prezintă raporturi strînse cu existenţa depozitelor de fibrină intraglomerulare. În acest sens, ele constituiesc elemente de diagnostic şi prognostic, care reflectă fidel evolutivitatea leziunilor. O importanţă pentru terapeutică are şi studiul secvenţial al PDF urinare (102).

Tratamentul glomerulonefritei proliferative endocapilare acute post-streptococice

Orice tratament al unei glomerulonefrite difuze acute endocapilare poststreptococice trebuie să se bazeze pe următoarele măsuri : a) *repaosul la pat,* b) *regimul alimentar,* c) *tratament antiinfecţios,* d) *cura chirurgicală a focarelor infecţioase,* e) *tratamentul patogenic,* f) *tratamentul complicaţiilor* şi g) *abţinerea de la orice măsuri inoperante sau periculoase.*

Deşi există încă multe necunoscute, totuşi atunci cînd se începe tratamentul unei glomerulonefrite acute, trebuie să se ţină seama de un număr de fapte existente (62) :

— glomerulonefrita acută este legată de acţiunea unor tipuri de streptococ hemolitic din grupa A (tipuri nefritigene A_{12}, A_{25}, A_4, A_1, Red-Lacke etc.) ;

— lezionarea renală se produce prin mecanismul imunitar, care face să intervină complexe antigen-anticorpi solubile circulante, ce se depun în capilarele glomerulare. Nu este cunoscut pentru ce numai anumite tipuri de streptococi hemolitici au proprietatea de a fi nefritigeni ;

— deşi majoritatea cazurilor de glomerulonefrită acută streptococică se vindecă spontan, totuşi această evoluţie spontană rămîne încă necunoscută. Acest fapt face dificilă indicaţia terapeutică şi aprecierea rezultatelor ei. Prognosticul imediat este dominat de riscul unor complicaţii acute (insuficienţă renală acută, hipertensiune arterială), iar cel tardiv, de riscul trecerii în cronicitate.

Obiectivele urmărite de tratament au dublu scop :

— *vindecarea* şi dacă este posibilă prevenirea accidentelor acute, ceea ce se poate realiza în prezent lesne prin tratamentul simptomatic existent, şi

— *împiedicarea trecerii în cronicitate,* lucru mai dificil, dat fiind necunoscutele care mai există în privinţa patogeniei acestei afecţiuni.

a) *REPAUSUL LA PAT*

Majoritatea autorilor sînt de acord că în faza iniţială a glomerulonefritei acute, bolnavul trebuie să rămînă în repaus la pat. Acesta constituie un agent important de tratament. S-a constatat că în ortostatism atît fluxul plasmatic renal cît şi filtraţia glomerulară se reduc foarte mult. În formele cu hipertensiune arterială, repausul la pat în poziţie de decubit şi căldura respectivă diminuă simţitor spasmul arterial (77). În cazurile complicate cu insuficienţă cardiacă sau cardită, repausul trebuie să fie foarte strict. Deşi, există un consens unanim în ceea ce priveşte importanţa repausului la pat, totuşi mai sînt numeroase discuţii privitoare la durata lui, la criteriile de întrerupere a lui şi a reînceperii activităţii.

În mod clasic se crede că repausul prelungit ar împiedica riscul de trecere în cronicitate. Bazîndu-se pe aceste criterii, unii autori menţin la pat bolnavul pînă la dispariţia tuturor semnelor urinare sau pînă la normalizarea clearance-urilor. Avînd în vedere că o glomerulonefrită difuză acută poststreptococică poate prezenta, chiar şi în cazurile favorabile mult timp o hematurie (chiar şi 6 luni), este foarte dificil de impus pacientului o asemenea atitudine terapeutică. Acest lucru este şi mai dificil de aplicat unui copil sau unui individ care este obligat de condiţii sociale să-şi întreţină familia. De altfel,

studii paralele privind durata și gradul hematuriei la două grupe de bolnavi cu glomerulonefrită acută unde s-a procedat la suspendarea precoce sau tardivă a repausului la pat, n-au arătat diferențe semnificative. În general, repausul trebuie respectat cel puțin 4—6 săptămîni, pînă cînd dispare proteinuria, iar hematuria este mai mică de 50 000 hematii/mn.

b) *REGIMUL ALIMENTAR*

După cum se știe, în glomerulonefrita difuză acută, defectul renal în ceea ce privește funcția de eliminare se desfășoară în două direcții importante : pe de o parte *apa* și *sarea*, iar pe de altă parte *metaboliții azotați*. În cazurile de boală obișnuită, în primele 24 ore, ingestia de apă se va reduce la 800 ml apă lipsită de potasiu și sare, dar care să conțină o cantitate suficientă de calorii (400 g hidrați de carbon) care să împiedice cetoacidoza și să micșoreze catabolismul protidic endogen (94). Acest regim permite evaluarea renală a gradului de diureză și aprecierea corectă a parametrilor funcționali renali. După această scurtă perioadă, în cazurile medii se prescrie o dietă cu lichide la discreție, o restricție minimă de NaCl (3—5 g/zi) și conținut hipoprotidic. Restricția sodică și protidică sînt capabile să încetinească evoluția unor glomerulonefrite experimentale (heteroimune sau prin ser nefrotoxic). Acest fenomen n-a fost verificat încă la om. În cazurile mai severe, restricția de NaCl trebuie să fie mai mică de 1 g/24 ore, iar proteinele de 0,5 g/kg/24 ore. În același timp se vor limita și ingestiile de lichide.

La bolnavii cu intoleranță gastrică sau oligurici, se vor introduce parenteral soluții de glucoză intravenos în concentrație de 10—20%.

În orice caz, dacă un asemenea regim este recomandat, el nu trebuie prelungit mai mult de perioada acută, adică 3—4 săptămîni, deoarece inconvenientul (riscul unei depleții sodate și a carenței protidice) este cu mult mai mare decît ipoteticele avantaje. Reubi crede că regimul draconian a lui Volhard (Hungern und Dürsten) de carență totală alimentară și lichidiană, nu dă mai bune rezultate. În afară de unele cazuri speciale, cum ar fi de exemplu anuria marcată, puseele hipertensive etc. nu există deci, nici o indicație pentru restricție hidrică.

În concluzie, regimul dietetic trebuie să fie hiposodat și hipoprotidic. În mod practic, se permit : fructe, suc de fructe, compoturi, ceai, ape minerale, biscuiți, unt, dulcețuri ; acestea pînă la dispariția edemelor (de obicei nu mai mult de 8 zile). Ulterior se recomandă : orez, unele legume, 30—40 g proteine și 3 g NaCl. Acest regim se menține pînă la vindecare.

c) *TRATAMENTUL ANTIINFECȚIOS*

Tratamentul medicamentos al glomerulonefritei difuze acute post-streptococice are un dublu scop : a) *vindecarea* și dacă este posibil, *prevenirea* accidentelor acute, ceea ce se poate realiza totdeauna prin tratamentele simptomatice actuale (dietetice, hipotensive, diuretice, epurație extra-renală) și b) *împiedicarea trecerii în cronicitate*, lucru mai dificil, dat fiind necunoscutele care mai există în privința patogeniei acestei afecțiuni.

De cînd se știe că streptococul hemolitic joacă un rol determinant în declanșarea bolii, tratamentul cu antibiotice este indispensabil. Plecînd de la aceste fapte, Lemierre (64) spunea „Les antibiotiques libèrent le rein de l'hypothèque infectieuse, mais lui laissent le soin de réparer lui-même les lésions produites par l'infection". Tratamentul cu antibiotice trebuie totdeauna efectuat, chiar dacă în momentul în care apare glomerulonefrita acută, infecția focală este deja stinsă. Oricare ar fi infecția primordială, antibioticul recomandat este penicilina. Problema antibioterapiei se pune diferit după stadiul bolii (25) :

● *Preventiv*, tratamentul cu antibiotice are o acțiune indiscutabilă. Astfel, în cursul unor epidemii de glomerulonefrită post-streptococică se poate obține jugularea lor printr-un tratament sistematic al tuturor infecțiilor faringiene cu streptococ hemolitic, chiar de la începutul lor. Tratamentul trebuie început în primele 48 ore de la debutul infecției, deoarece peste acest interval, el rămîne fără efect asupra complicației renale. Tratamentul de elecție este cu penicilina per os (penicilina V) din care se administrează cîte 1 000 000 U.O./zi, timp de cel puțin 20 zile. Acest gen de tratament se impune mai ales în colectivități (școli, creșe, cazărmi). Deși nu toate anginele sînt determinate de streptococ, administrarea penicilinei în toate cazurile de inflamații faringiene prezintă avantaje mari și asigură o profilaxie individuală și colectivă, prevenindu-se apariția glomerulonefritei acute prin împiedicarea difuziunii streptococului hemolitic din grupa A.

● *Din momentul instalării glomerulonefritei acute* situația este complet schimbată pentru că germenii au tendința de a dispare spontan și leziunea este deja constituită. S-ar părea că tratamentul cu antibiotice ar fi inutil din cauza insuficienței lui asupra suferinței renale. Cu toate acestea, majoritatea autorilor îl recomandă pentru că permite asigurarea sterilității focarului faringian și evitarea unor complicații legate de acțiunea directă a streptococului. Antibioticele trebuie administrate în doze corespunzătoare și ajustate după natura

infecției care a precedat boala, după metabolismul medicamentului întrebuințat și după gradul de lezionare renală. Astfel, în glomerulonefrita care urmează unei infecții cu streptococi nefritigeni, se administrează timp de 10 zile cîte 1 000 000—2 000 000 unități penicilină zilnic (efitard, procain-penicilin etc.) în injecții intramusculare. La indivizii cu sensibilitate la penicilină, aceasta va fi înlocuită cu eritromicină cîte 0,250 g de 4 ori/zi. Acest tratament nu modifică evoluția glomerulonefritei acute. Nu există suficiente date clinice care să ateste influența favorabilă a tratamentului cu antibiotice asupra frecvenței trecerii spre cronicitate a bolii. Se pare, că acest lucru este foarte puțin probabil.

● *În perioada de convalescență a bolii* se recomandă un tratament sistematic de întreținere cu penicilină în scopul de a evita reșutele glomerulonefritei similar celui din reumatismul poliarticular acut. Unii autori socotesc această terapeutică inutilă, deoarece după cum se știe, problema glomerulonefritei difuze acute este deosebită de cea a reumatismului acut. În timp ce streptococii hemolitici au posibilități reumatogene, numai unele tipuri sînt nefritigene. În principiu, bolnavul nu riscă decît în mod excepțional noi infecții streptococice nefritigene și deci, nu există nici o rațiune de a continua antibioterapia după vindecarea episodului infecțios. Aceste considerații logice, sînt de multe ori infirmate de experiența clinică a bolnavului cu sechele de glomerulonefrită. Astfel, foarte frecvent poate fi observată apariția unui puseu evolutiv al nefropatiei după o infecție intercurentă. De altfel, nu toate reșutele sînt legate, în mod obligatoriu, de infecțiile streptococice, deoarece ele pot apare și după infecții intercurente de altă natură și chiar după agresiuni neinfecțioase, imunologice toxice sau traumatice.

Există un consens general că dacă se începe un tratament preventiv cu antibiotice, el trebuie prelungit pînă la vindecarea clinică și biologică a bolii ; chiar în formele cu evoluție favorabilă, perioada de convalescență durează de obicei cîteva luni. Tratamentul nu trebuie prelungit mai mult de 5—6 luni.

d) *TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL FOCARELOR DE INFECȚIE* este subiect de controversă între diferiți autori. Astfel, după Lagrue și colab. (62), la a căror opinie ne raliem și noi, supresiunea focarelor infecțioase cronice este indicată datorită datelor experimentale care pledează în favoarea rolului unui proces imunologic în geneza, întreținerea și agravarea unei glomerulonefrite. Pentru moment, nu există argumente decisive clinice în favoarea acestei atitudini terapeutice. Nu există de asemenea nici lucrări clinice care să compare evoluția glomerulonefritei acute la loturi de bolnavi care să

fi suferit evidarea focarelor infecțioase sau nu. Proteinuria și hematuria ce apar după supresiunea chirurgicală a unui focar infecțios, justifică din plin rolul infecțiilor de focar în determinarea glomerulonefritelor acute. Dacă agresiunea chirurgicală asupra focarului infecțios poate provoca o reșută a unei glomerulonefrite, atunci este logic de presupus că și puseul inflamator focal are același rol, oricare ar fi germenul în cauză. Înainte de a aborda chirurgical un focar de infecție, trebuie cerut specialistului să facă proba existenței lui (starea amigdalelor, radiografierea sinusurilor, radiografii dentare). În caz de îndoială, indicațiile acestor intervenții trebuie să fie foarte largi deoarece prevenirea reșutelor de angină, constituie un element important pentru prognostic. Data intervenției chirurgicale variază după afecțiune :

— *intervențiile urgente* (avulsionarea unui dinte abcedat, paracenteza, flegmonul amigdalian) pot fi efectuate de urgență, chiar în stadiul acut al bolii ;

— *intervențiile puțin traumatizate* cum ar fi de exemplu puncția unui sinus, pot fi efectuate de urgență sub protecția obligatorie a antibioticelor ;

— *intervențiile mai importante,* cum ar fi de exemplu amigdalectomia, nu se vor efectua în faza acută, deoarece există un risc indeniabil pentru un puseu evolutiv. În timp ce Lagrue și colab. (62) recomandă să se aștepte faza de remisie sau de stabilizare a bolii (3—6 luni), Reubi (77) reduce perioada de timp pentru intervenție, numai la 3—4 săptămîni de la debutul glomerulonefritei acute. Înainte cu 5 zile de intervenție și după aceea timp de 15 zile se vor administra antibiotice. În vederea evitării unui reflex neurovegetativ, este indicat ca să se facă anestezie locală cu cocaină. De asemenea, în vederea diminuării importanței reacției postoperatorii se vor asocia medicației : antihistaminice (romergan, phenergan, avil etc.), antiinflamatorii (fenilbutazonă, indometacine etc.).

e) *TRATAMENTUL PATOGENIC*

— *Utilizarea corticosteroizilor* în glomerulonefrita difuză acută ar părea la prima vedere justificată datorită proprietății lor de a diminua procesele imunologice și a exercita concomitent și o activitate diuretică. În practică, faptele nu au confirmat niciodată speranțele puse în acest tratament. Caracterul, imprevizibil în stadiul inițial al bolii și evoluția ulterioară a ei, fac delicată aprecierea efectului corticoterapiei. În majoritatea cazurilor, corticoizii nu au o acțiune favorabilă imediată și adesea chiar, agravează unele simptome ale bolii, îndeosebi puseele azotemice și cele hipertensive. Glicocorticoizii pot precipita sau agrava o insuficiență renală prin stimularea catabolismului protidic (73) (74). Administrarea prelungită de cortizoni la

iepuri cu boala serului experimentală, determină o creştere a frecvenţei glomerulonefritei prin complexe-imune. Depresiunea producerii de anticorpi de către cortizon facilitează formarea unor complexe imune circulante solubile la iepuri, care în alte condiţii, pot produce complexe imune insolubile, cînd procesul de formare a anticorpilor nu este suprimat (39). Mai mult decît atît, agenţii imunodepresori (corticoizii şi imunodepresoarele) inhibă răspunsurile utile la agresiunile toxice şi infecţioase şi produc, în acelaşi timp, mielotoxicitate şi fenomene de gastroenterită. Pentru aceste considerente, există actualmente un acord unanim că glomerulonefrita acută streptococică reprezintă o contraindicaţie a corticoterapiei.

— În ceea ce priveşte *rolul antiinflamatoriilor în terapeutica glomerulonefritei difuză acută poststreptococică*, există de asemenea discuţii, din cauza datelor sporadice şi contradictorii asupra efectului lor curativ. Cercetările lui Conté şi Suc (27) (28) efectuate pe 11 cazuri, au demonstrat că administrarea de indomethacine a dus la 5 remisii complete şi 6 incomplete. În 3 cazuri, după întreruperea tratamentului (în a 6-a lună) s-au observat remisii. Efectul antiproteinuric rapid şi indiscutabil nu este evidenţiat şi în ceea ce priveşte hematuria. Biopsiile renale iterative indică caracterul pur simptomatologic al acestei medicaţii, deoarece evoluţia histologică nu este practic modificată, rămînînd comparabilă cu cea a indivizilor netrataţi. Este prea devreme să se precizeze dacă indomethacina este capabilă să evite trecerea în cronicitate a unor glomerulonefrite acute. Această terapeutică patogenă are indicaţii mai ales *în formele însoţite de proteinurie importantă.*

Se pare că *anticoagulantele şi în special heparina* au un efect mai favorabil decît precedentele. Conté şi Suc (26) (28) au administrat heparina în 5 cazuri de glomerulonefrită acută însoţită de modificări morfofuncţionale grave. Administrarea heparinei la bolnavii cu glomerulonefrită acută, forma gravă, a fost făcută în primele două săptămîni pe cale intravenoasă, apoi, timp de 3—6 săptămîni, pe cale subcutanată. Rezultatele au fost remarcabile, în toate cazurile obţinîndu-se o vindecare rapidă. După administrarea heparinei în doze de 5 000 U.I. la fiecare 6 ore, proteinuria şi hematuria regresează rapid, activitatea complementară a serului revine la normal în cîteva zile, iar leziunile histologice se modifică mai rapid decît în evoluţia spontană. Trebuie de remarcat că heparinoterapia este inoperantă după 3 luni de la debutul bolii.

Rezultatele obţinute de aceşti autori, precum şi de alte cercetări (40) (42) (43) (63) pledează pentru introducerea ca tratament de rutină a heparinei în glomerulonefrita difuză acută.

Desigur că majoritatea glomerulonefritelor difuze acute se vindecă spontan şi numai 5—20% din cazuri trec în cronicitate. În stadiul acut al bolii, nimic nu poate prevedea evoluţia bolii. Dacă, aşa cum se crede, heparina ar fi capabilă să evite o evoluţie defavorabilă, ar trebui să se facă administrarea ei în toate cazurile. Se naşte atunci întrebarea : în acest mod nu se vor trata inutil şi unele cazuri care s-ar putea vindeca spontan ? Socotim că nu, deoarece preţul unei asemenea terapeutici ar fi prea mic pentru numărul redus de bolnavi, ce ar evolua defavorabil dat fiind aspectul grav al bolii. Dacă, în formele comune de boală, *heparinoterapia este discutabilă*, în formele grave cu alură subacută, oligoanurice, în formele unde puncţia-biopsie renală arată prezenţa unei proliferări intense, *ea este imperativă.*

— *Imunodepresoarele nu au decît indicaţii limitate*, cel puţin în stadiul acut al glomerulonefritei difuze acute, în afară de unele cazuri în care, chiar de la început apar semnele renale de deosebită gravitate : proliferări epiteliale importante, prezenţa unui sindrom nefrotic, progresiunea bolii după cîteva săptămîni de evoluţie (90) (91) (66). Indicaţia lor formală este atunci cînd există probabilitatea trecerii în cronicitate, în special după ce, într-o perioadă de 6 luni, anomaliile biologice urinare persistă, fără tendinţă de regresiune.

Lagrue şi colab. atestă că tratamentul imunodepresiv are cu atît mai multe şanse de a fi activ cu cît se intervine mai precoce (cel mai tîrziu în primii 2 ani de evoluţie). Se pot utiliza următoarele :

- agenţii alkilanţi (chlorambucil în doze de 0,2 mg/kg, cyclophosphamida în doze de 2—3 mg/kg/24 ore) ;
- antimetaboliţii (azathioprime în doze de 3 mg/kg/24 ore).

Tratamentul cu aceste substanţe trebuie prelungit 3—4 luni, în care timp se va urmări o supraveghere hematologică riguroasă. În cazul reducerii funcţiei renale, dozele de imunodepresive trebuiesc scăzute corespunzător.

f) *TRATAMENTUL COMPLICAŢIILOR*

— În cazul *apariţiei unei insuficienţe cardiace*, în afară de regim hiposodat şi restricţie de lichide, se vor administra tonice cardiace de fond : strofantină, ouabaină, digoxină în injecţii intravenoase, la intervale adecvate gradului de deficienţă cardiacă.

— *Convulsiile beneficiază de puncţii lombare* (efectuate cu multă prudenţă pentru a evita accidente grave), sîngerare 300—500 ml, largactil (plegomazin) şi hipotensive.

— *Cea mai frecventă complicaţie, hipertensiunea arterială*, va fi tratată energic şi precoce. Prezenţa unei creşteri tensionale obligă a se pune bolnavul la un regim hiposodat (250—500 mg NaCl) şi o restricţie hidrică, precum şi administrarea unei medicaţii hipoten-

soare. Se recurge de obicei la hidrazinoftalazine (hipazin și adelphan), care măresc fluxul sanguin renal și se vor evita ganglioplegicele și guanethidina, care antrenează, o diminuare a circulației glomerulare. Cînd hipertensiunea ia aspect dramatic prin complicațiile grave pe care le determină, se va recurge la un tratament mai intensiv. Astfel, în cazul edemului visceral, în afară de sîngerare, se vor administra substanțe hipotensoare active urmărindu-se permanent valorile tensionale. Aceste medicamente se administrează mai ales cînd tensiunea arterială minimă crește peste 130 mmHg și există pericolul unor convulsii, spasme vasculare, tulburări oculare sau cerebrale. În acest sens, se injectează parenteral hidrazinophatalazine 1 mg/kg/zi sau reserpină 0,1 mg/kg/zi ; pendiomide 50—100 mg, sau o singură injecție intramusculară de 5—10 mg Ecolide sau intravenos Serpasil 1 mg. Unii autori recomandă sulfatul de Mg hipertonic 20% cîte 10—30 ml intravenos ; alții îl contraindică mai ales în cazurile de insuficiență renală. Se mai administrează de asemenea nitroprusiat de Na cîte 1—3 fiole de 10 mg în 250 ml ser glucozat, în perfuzie lentă. Întrebuințarea diureticelor este discutabilă, mai ales în caz de asociere a unei glomerulonefrite cu o insuficiență renală. Atunci cînd se recurge la această medicație, se recomandă numai acidul etacrinic și furosemida.

— Cînd *apare o oligoanurie și odată cu ea și aspectul insuficienței renale acute,* se va recurge la epurația extrarenală.

g) *ABȚINEREA DE LA ORICE MĂSURI INOPERANTE, PERICULOASE ȘI INUTILE*

— *Măsuri ce trebuiesc evitate* (Reubi) : *administrarea glicocorticoizilor și a ACTH-ului sînt contraindicate,* mai ales în stadiul inițial al bolii. Ele pot fi încercate cu totul excepțional numai în formele cu tendință net proliferativă.

— *Medicația inoperantă și inutilă :* administrarea de vit. C, vit. E, acetilcolina, rutina, citrulina și vit. P este *inutilă.* Inutile sînt de asemenea : diatermia lombară, novocaina intravenos, decapsularea renală. Novocaina intravenos produce un spasm vascular renal. Inutilă este de asemenea anestezia spinală și epidurală.

2. GLOMERULONEFRITELE PROLIFERATIVE ENDOCAPILARE DIFUZE NESTREPTOCOCICE

Streptococul hemolitic din grupa A nu este singurul germen capabil să determine apariția unei glomerulonefrite proliferative difuze. În afară de acesta, mai sînt incriminate diferite bacterii și

virusuri, precum și unele parazitoze. Toate glomerulonefritele din acest grup, indiferent de etiologie au comun caracterul difuz al leziunilor glomerulare și apariția lor în cursul unei boli infecțioase și nu sub forma unei complicații tardive poststreptococice. Ele nu sînt, așadar postinfecțioase, ci *„parainfecțioase"*.

Aceste caractere le conferă o poziție intermediară între glomerulonefrita difuză postinfecțioasă și nefrita în focare. De fapt, unii autori printre care Reubi (10) le consideră a fi o formă gravă și generalizată de nefrită în focare, deoarece, de obicei au aceeași etiologie.

a) *GLOMERULONEFRITELE ACUTE BACTERIENE NESTREPTOCOCICE*

Numeroși germeni microbieni, în afară de streptococ, pot determina apariția unei glomerulonefrite. Această etiologie este însă rară, deoarece în 94% din cazuri este incriminat streptococul (12). Se citează atingeri glomerulare secundare unei infecții stafilococice, pneumococice, în cursul febrei tifoide sau a brucelozei.

În afară de timpul de latență dintre infecție și apariția bolii (care lipsește în aceste glomerulopatii), simptomele clinice și prognosticul sînt identice cu cele din glomerulonefrita difuză acută comună.

b) *GLOMERULONEFRITELE ACUTE VIRALE*

Etiologia virală a unei glomerulonefrite acute se impune atunci cînd este vorba de o nefropatie care survine în contextul unei afecțiuni virale. Pozitivitatea reacțiilor serologice, creșterea valorii anticorpilor, descoperirea probabilă a unui virus în urinele bolnavului și mai ales, punerea în evidență a antigenilor virali la nivelul glomerulilor, impun cu multă probabilitate, afirmarea diagnosticului de glomerulonefrită acută virală. Tabloul clinic este acela al unei glomerulonefrite acute comune, în afară de formele fruste, care de altfel, sînt destul de frecvent întîlnite. Debutul este brutal și urmează imediat episodul viral inițial. Caracteristica glomerulopatiilor acute virale este *prezența hematuriei macroscopice. Lipsesc edemele* și *hipertensiunea arterială.* Deoarece, multe din acestea sînt focale sau parcelare, prognosticul lor este bun și evoluția scurtă. Următoarele virusuri pot cauza glomerulonefrite difuze :

— *Arbo-virusurile* sînt incriminate în apariția glomerulonefritei din febra galbenă.

— *Virusul coxackie A* și *B* determină apariția glomerulonefritelor epidemice.

— *Virusurile rujeolei*, a *varicelei*, a *oreillonului* și a *mononucleozei infecțioase* pot determina în timpul evoluției lor glomerulonefrite acute.

— *Pox-virusurile* pot fi cauza lezionării glomerulonefritei difuze în cursul vaccinărilor jenneriene sau exacerba evoluția unei glomerulonefrite cronice.

— *Myxovirusul influenței* poate, în timpul epidemiilor de gripă, să ducă la apariția unor nefropatii acute.

Hamburger (5) crede că în aceste circumstanțe ar fi vorba de o infecție bacteriană supraadăugată, care ar determina glomerulonefrita acută. Trebuie de subliniat aici și părerea unor autori că nefrita de tranșee (Feldnephritis) s-ar datora unui virus (4). Afirmația lor se sprijină pe tabloul clinic care este caracteristic unei infecții generalizate, cu splină infecțioasă, pe apariția bolii în epidemii sezoniere și pe cercetările lui Ristic și colab. (11) care au reprodus boala la animale prin inocularea lor cu urină sau sînge de la bolnavii atinși de această afecțiune. Responsabilitatea unei etiologii virale a unei glomerulonefrite acute a fost atribuită și unor nefropatii acute ce apar în adevărate epidemii în URSS și Manciuria. Există discuții și în ceea ce privește lezionarea renală din sindromul Goodpasture, unde incriminat ar fi grupul virozelor cu myxovirus. Numai ameliorarea tehnicilor virologice și a microscopiei electronice vor permite în viitor, precizarea limitelor acestui cadru gnoseologic așa de clar la ora actuală (2).

c) *GLOMERULONEFRITELE ACUTE PARAZITARE*

În afară de bacterii și virusuri, mai pot apare glomerulonefrite acute în cursul unor boli parazitare. Alături de tifosul exantematic în care lezionarea glomerulară se întîlnește în 70% din cazuri și febra Munților Stîncoși de 50%, se mai observă glomerulopatii acute în alte rickettsioze, diferite leptospiroze (boala lui Weil), în febra Bang și mononucleoza infecțioasă. Cu o frecvență mai mică se observă glomerulonefrite acute în cursul malariei, sifilisului, blastomicozei etc.

3. GLOMERULONEFRITELE EXTRA-MEMBRANOASE

Sub termenul de glomerulonefrită extra-membranoasă sau „extra-membranous glomerulopathy" a autorilor anglo-saxoni, se înțelege o nefropatie caracterizată prin existența unor depozite de material plasmatic, probabil complexe antigen-anticorpi, în pereții capilarelor glomerulare. De obicei, boala este primară, însă ea poate fi și secundară unor numeroase stări morbide ca lupusul eritematos diseminat, luesul, diabetul zaharat și intoleranța la medicamente. Deși această afecțiune este considerată în prezent ca un sindrom morfologic, glomerulopatia extra-membranoasă poate fi inclusă în grupul bolilor cu simptomatologie clinico-biologică proprie și cu patogeneză imunologică.

Glomerulonefrita extra-membranoasă a fost mai de mult descrisă ca fiind o leziune caracteristică a sindromului nefrotic de la adult. O asemenea concepție restrictivă trebuie revizuită, deoarece numeroase aspecte similare pot fi întîlnite la copil și chiar la sugar. De altfel, s-a putut observa că expresia simptomatică dominantă a acestei leziuni nu este în mod obligatoriu un sindrom nefrotic, ci mai ales, o proteinurie izolată sau asociată cu hematurie microscopică (8).

Bell în 1950 descrie pentru prima dată glomerulonefritele membranoase (5). După acest autor, la baza acestor nefropatii ar sta leziunile glomerulare caracterizate printr-o îngroșare difuză a anselor capilare, fără asocierea unei proliferări celulare. Studii de microscopie electronică efectuate de Furquhar (9), de Movat și McGregor (14) demonstrează că îngroșarea pereților capilari nu se datorește unei modificări a membranei bazale, ci prezenței unor depozite situate pe versantul extern al acesteia. Studii histo-chimice și în imunoelectrofluerescență, relevă că aceste depozite sînt de fapt imunoglobuline. (6) (16) (17). Leziunile de mai sus și tabloul clinic specific le conferă glomerulonefritelor extramembranoase un loc special. Trebuie de subliniat că glomerulonefrita extra-membranoasă nu este o boală, *ci un sindrom anatomo-clinic cu multiple etiologii*, dar care au comun același mecanism patogenic (1).

HISTOPATOLOGIE. Leziunea caracteristică este localizată la nivelul pereților glomerulari ; elementul caracteristic este reprezentat de depozitele care ocupă versantul extern al membranei bazale. *La microscopul optic*, pe colorațiile de rutină cu hematoxilină și prin trichrome, se observă o îngroșare difuză și omogenă a pereților capilarelor glomerulare, fără proliferare celulară sau alte leziuni asociate. După impregnare argentică, sînt vizibile chiar și depozitele, însă se poate observa că de o parte și de alta a acestora, există mici formațiuni penate ieșite din membrana bazală, în formă de măciucă, cu extremitatea lor externă. Aceste formațiuni perpendiculare pe membrana bazală dau un aspect hașurat al peretelui capilar caracteristic glomerulonefritei extra-membranoase. *La microscopia electronică* depozitele prezintă o formă ovalară, sînt dense și situate între lamina densa și pedicelele care au tendință de fuzionare (1) (2) (14)

(15). Membrana bazală trimite expansiuni între depozite, care imprimă un aspect haşurat, vizibil la microscopia electronică după argintarea preparatului. *Imunofluorescenţa* pune în evidenţă de-a lungul tuturor glomerulilor, imunoglobuline care au o fixare granulară şi regulată. În general, se întîlneşte totdeauna IgG şi mai rar imunoglobulinele IgA şi IgM. În circa 30% din cazuri, se găseşte de asemenea β 1C-globulina sau C_3 (fig. 15).

HISTOGENEZĂ. Glomerulonefritele extra-membranoase se caracterizează prin formarea de depozite bogate în imunoglobuline, situate de-a lungul părţii externe a membranei bazale. Cu cît leziunea progresează, depozitele care formează ulterior straturi, se acopăr şi în acelaşi timp se infiltrează cu material argirofil. Procesul continuu de formare normală a laminei densa depinde în cea mai mare parte de celulele epiteliale. Este foarte probabil că încărcarea progresivă a depozitelor cu material argirofil duce la formarea unei noi lamina densa înăuntrul şi înafara depozitelor. Acest mecanism poate explica modificările morfologice ce pot fi observate în timpul evoluţiei leziunilor. Astfel, în stadiul incipient (stadiul 1), depozitele extra-membranoase foarte mici pot fi localizate sau difuze, nefiind înconjurate totdeauna de material argirofil. Din această cauză, ele pot scăpa microscopiei optice. Din contra, ele pot fi puse în evidenţă la microscopul electronic sau de către imunoelectrofluorescenţă, care detectează prezenţa globulinelor imune de-a lungul pereţilor. Depozitele capătă aspectul lor tipic în următorul stadiu (stadiul 2). În timpul stadiului 3, diagnosticul morfologic devine dificil din cauză că materialul argirofil este foarte bogat şi infiltrează depozitele. La microscopul optic, pereţii iau aspectul tipic de „lanţuri", de „pîslă", de „reţea", de „dublu tăiş". La microscopul electronic, depozitele sînt localizate în pereţii capilarelor. De multe ori ele nu pot fi deosebite din cauză că membrana bazală este foarte îngroşată, omogenă şi deseori, despicată de către materialul citoplasmatic difuzat. Prezenţa imunoglobulinei este puţin mai uşor de detectat. În timpul remisiei complete a bolii, leziunile regresează treptat. În acest caz se formează, în afara depozitelor, o nouă lamina densa. Depozitele sînt treptat împinse în pereţi şi materialul care le formează devine mai clar şi dispare (fig. 16).

ETIOLOGIE. Glomerulonefrita extra-membranoasă se întîlneşte la toate vîrstele şi nu are o etiologie specifică. Deşi în majoritatea cazurilor, boala este primară, forme secundare au fost observate într-un mare număr de boli, ca : lupusul eritematos diseminat (15), limfogranulomatoza benignă, filarioza Loa, sifilisul, sindroamele paraneoplazice, reacţiile la penicilină şi sărurile de aur, intoxicaţiile cu

mercur, diabetul zaharat şi tromboza venei renale (4). În ceea ce priveşte această din urmă posibilitate, în prezent există destul de multe controverse, deoarece, în mod practic, este imposibil de cunoscut că o glomerulonefrită extra-membranoasă este cauza sau rezultatul unei tromboze a venei renale. De altfel, experimental, nu a fost dovedit faptul că ligatura venei renale ar determina apariţia glomerulonefritei extra-membranoase. Nu există pînă în prezent dovezi în ceea ce priveşte rolul pe care l-ar putea juca streptococul în declanşarea acestei boli. Cercetări experimentale demonstrează că glomerulonefrita extra-membranoasă ia naştere în urma depozitării unor complexe antigen-anticorpi circulanţi, fără afinitate specială pentru rinichi, care, după traversarea membranei bazale a capilarelor glomerulare, se fixează pe versantul extern al acesteia (16). Glomerulonefrita extra-membranoasă tipică a putut fi provocată la animal, prin administrarea repetată a unui antigen din marginile în perie a tubilor contorţi proximali autologi (10) (11). Antigenul tubular străin declanşează la animal o reacţie imunitară şi complexele imune se fixează pe versantul extern al membranei bazale. În acelaşi timp, anticorpii provoacă alteraţii epiteliului propriu al primitorului, creînd astfel un proces de auto-întreţinere, care perpetuează leziunile glomerulare. Bariéty, Druet şi colaboratorii (4), injectînd clorură de mercur la animale, reuşesc să producă anticorpi contra proteinelor modificate de sarea mercurică şi aceste complexe-imune se fixează pe versantul extern al membranei bazale.

În patologia umană nu există decît o singură afecţiune unde rolul complexelor imune a fost dovedit : lupusul eritematos diseminat (13). Astfel, din rinichiul unor bolnavi cu lupus eritematos diseminat s-a putut elua imunoglobuline cu activitate anti-DNA, DNA şi complement, adică toate elementele unui imunocomplex.

PATOGENIE. Depozitele din glomerulonefritele extra-membranoase iau naştere în plasmă, însă, pînă în prezent, nu este clar de ce ele se localizează între membrana bazală şi podocite. Prezenţa imunoglobulinei printre depozite poate fi explicată în diferite moduri :

— Imunoglobulina poate să nu aibă nici un fel de legătură cu imunitatea, însă ea poate fi stocată, din motive încă necunoscute, în pereţii capilarelor. Cu toate acestea, nu există date clinice şi de laborator, care să probeze un asemenea mecanism.

— În mod cu totul opus, prezenţa globulinelor imune poate avea o semnificaţie imunologică. Ele ar putea fi complexe antigen-anticorpi depozitate de către curentul sanguin pe alt versant al membranei bazale, fără vreo legătură cu peretele arterial, sau nişte anticorpi contra unei structuri specifice din pereţii vasului. În acest caz,

reacția imună nu este în mod obligatoriu cauza leziunilor glomerulare, ci din contra, aceasta din urmă ar determina acest fenomen imunologic.

SIMPTOMATOLOGIE. Pînă în prezent nu a fost posibil să se schițeze definitiv un tablou etiopatologic al bolii, în variatele forme pe care le îmbracă ea sau să se formuleze o evoluție și un prognostic, deoarece aceasta evoluează ani și chiar decenii (4). Odată apărută, regresiunea bolii este rară.

Aspectul clinic și biologic tipic al unei glomerulonefrite extramembranoase este acela al unui sindrom nefrotic cu hematurie microscopică (hematuria macroscopică este cu totul excepțională), hipertensiune arterială (rar) și uneori, insuficiență renală (7) (8((17). Simptomele clinice se modifică în raport cu evoluția leziunilor. În primul stadiu al bolii, adică în primele luni, simptomul important și unic este reprezentat de proteinurie. Aceasta nu este însoțită nici de hipertensiune arterială și nici de insuficiență renală. În această perioadă a bolii, la unii bolnavi lipsește hematuria, iar sindromul nefrotic este inconstant.

În stadiul al doilea de boală, cele mai multe cazuri se manifestă clinic printr-un sindrom nefrotic și o hematurie moderată. Numai în mod cu totul excepțional, în acest stadiu, se pot observa semne de insuficiență renală și hipertensiune arterială. După un număr mare de ani, cînd se instalează al treilea stadiu de boală și leziunile s-au stabilizat definitiv, sindromul nefrotic dispare, în timp ce proteinuria și hematuria mai persistă, însă mult mai puțin evidente. În multe cazuri, în această perioadă se remarcă o creștere a tensiunii arteriale și o insuficiență renală, care marchează sfîrșitul evolutiv al bolii. În tot cursul evoluției maladiei, activitatea complementului seric este normală.

EVOLUȚIE. Evoluția generală a glomerulonefritei extra-membranoase este favorabilă, dacă se compară cu celelalte nefropatii glomerulare. Dispariția completă a simptomatologiei, în această glomerulopatie, este relativ frecventă. Există un paralelism strîns între evolutivitatea acestei boli și aspectul histopatologic și între diferitele stadii histologice și starea clinică a bolnavului (8). Grație examenelor în microscopia optică, electronică și imunofluorescență, efectuate pe fragmente renale prelevate prin puncții-bioptice iterative, s-a putut urmări evoluția acestor leziuni și compararea lor cu simptomatologia clinică.

În formele clinice de debut, tabloul clinic este asemănător celui nefrotic la care se asociază o hematurie microscopică. La microscopul optic, rinichiul apare normal, deoarece în această fază nu există

modificări în regiunea membranei bazale. La examenul cu microscopul electronic, și prin imunofluorescență, se decelează în schimb depozitele, care sînt răspîndite difuz la toți glomerulii. În formele mai evoluate, edemele și semnele biologice ale sindromului nefrotic au tendință de dispariție, rămînînd doar o proteinurie moderată și o hematurie microscopică. În acest stadiu, din punct de vedere histopatologic se observă un aspect hașurat a pereților glomerulari. În formele foarte vechi, apare o insuficiență renală progresivă. Diagnosticul microscopic este atunci foarte dificil, deoarece pereții pierd aspectul lor hașurat și prin colorație argentică iau un aspect feuilletat, cu o imagine în dublu-contur. Uneori, în această fază evolutivă, se pot observa și discrete proliferări endocapilare. Totuși, în unele cazuri și la microscopul optic se pot decela formațiunile în formă de măciucă. Imunofluorescența pune în evidență o fixare granulară și regulată a serului anti IgG identică cu ceea ce se observă în formele incipiente, elemente foarte important pentru diagnostic.

În afară de această evoluție progresivă spre insuficiență renală terminală, mai există, așa cum s-a mai spus, și remisii clinice spontane (3). Atunci, din punct de vedere histologic, se observă formarea unei noi membrane bazale în afara depozitelor, care sînt încorporate de aceasta ; cu timpul, depozitele devin mai clare, fixîndu-se pe versantul endomembranos.

În unele cazuri evoluția bolii este rapidă și cu prognostic infaust.

TRATAMENT. Din cauza unor posibile remisii spontane, este foarte dificil de apreciat eficacitatea diferitelor metode terapeutice propuse, cum ar fi corticosteroizii și substanțele imunodepresive. Tratamentele scurte cu glicocorticoizi și cu ACTH s-au dovedit a fi ineficace. Tratamentele prelungite par a fi mai eficace, însă dat fiind că o asemenea terapeutică comportă anumite riscuri, avantajele ar fi prea mici față de pericolele la care se expune bolnavul. Faptul că în unele cazuri, proteinuria dispare în timpul administrării glicocorticoizilor și reapare la suprimarea lor, aduce unele dovezi în sprijinul acestei terapeutici.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Glomerulonefrita extra-membranoasă

1. *Adam C. :* Vie Méd., 1972/4, 1 457 ; 2. *Bariéty J., Druet Ph., Lagrue G., Samarcq P., Milliez P. :* Path. Biol., 1970, 18, 5 ; 3. *Ducrot H., Tsomi C., Jungers P., Montera De H., Hinglais N., Giromini M. :* Actualités n-phrol. hôpital Necker, Paris, 1969, 115; 4. *Bariety J., Druet P., Lagrue G. :* Rasegna Clinica, 1969, 61 ; 5. *Bell E. T. :* Renal diseases, 1950. Lea and Febiger, Phil. ; 6. *Berger J., Neveu T. :* Actualités néphrolo.

hôp. Necker, Paris, 1967, p. 161 ; 7. *Churg J., Grishman E., Goldstein M., Yunis S., Porush J.-C.* : New Engl., J. Med., 1965, 272, 165 ; 8. *Bariéty J., Samarcq P., Lagrue G., Fritel D., Milliez P.* : Presse méd., 1968, 76, 2 179; 9. *Furkuar M. C.* : Proc. Annual Conf. on the nephrotic syndrome, 1959. Nat. Kidney Found. N. Y. ; 10. *Geymann W., Hackel D. B., Harwood, Wilson G. F., Horter P.* : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. U.S.A., 1959, 100, 600 ; 11. *Glassok J., Edington T. S., Watson J. I., Dixon F. J.* : J. Exp. Med. 1968, 127, 573 ; 12. *Gribetz D., Mautner W., Kohn J. L.* : Am. J. Dis. Child., 1959, 98, 594 ; 13. *Krishman C., Kaplan M. H.* : J. Clin. Invest., 1967, 46, 569 ; 14. *Pollak V. E., Pirani C. L.* : Mayo Clin. Proc., 1969, 44, 630 ; 15. *Richet G., Rouques R.* : Ann. Biol. Clin., 1971, 29, 1 ; 16. *Movat H. Z., Mac Gregor D. S.* : Am. J. Clin. Path., 32, 109 ; 17. *Spargo B. H., Arnold J. D.* : Ann. New York Acad. Sci, 1960, 86, 1 043.

4. GLOMERULONEFRITELE PARIETO-PROLIFERATIVE

Glomerulonefritele parieto-proliferative se caracterizează din punct de vedere histopatologic printr-o proliferare a celulelor endocapilare, o elaborare importantă de material membranoid mezangial și printr-o îngroșare neregulată, însă difuză, a pereților capilari (4). Îngroșarea parietală se datorește, în cea mai mare parte, alunecării între membrana bazală și lamina fenestrata endotelială, a celulelor mezangiale hiperplaziate și înconjurate de rețeaua lor membranoidă.

La examenul cu microscopul electronic, depozitele fibrinoide apar dense, însă nu argirofile. Sînt situate în mezangiu și în pereți, în poziție subendotelială, subepitelială și adesea, transmembranoasă. Imunohistochimia poate pune în evidență prezența β 1C și β 1A-globulinei, izolate sau asociate adesea cu IgG, IgM și mai rar, cu IgA. Aceste depozite sînt răspîndite difuz sau dispersate în granule, în bulgări sau în bandă și au de obicei localizare parietală și mai rar, mezangială. Uneori, poate fi decelat și fibrinogenul.

În cadrul glomerulonefritelor parieto-proliferative pot fi deosebite : *glomerulonefritele lobulare* (caracterizate prin voluminoase îngroșări nodulare ale tuturor tijelor mezangiale) și *glomerulonefritele cu depozite dense în bazală* (caracterizate prin depozite în bandă, foarte acidofile și din punct de vedere a microscopiei electronice, foarte dense, dispuse în sînul însuși al bazalei flocusului, al capsulei lui Bowman și al tubilor vecini glomerulului).

Acestor leziuni histologice îi corespunde un tablou clinic a cărei descriere este destul de dificilă. Simptomul revelator cel mai frecvent întîlnit este existența unei proteinurii depistate întîmplător cu ocazia unui examen de control. În 20% din cazuri se poate instala un sindrom nefrotic, iar în 10% din cazuri, o hematurie macroscopică. Precesiunea unui sindrom asemănător glomerulonefritei difuze acute este excepțională. În cursul evoluției bolii, în circa 50% din cazuri, apare un sindrom nefrotic și în 20% din cazuri, o hematurie

macroscopică (hematuria microscopică este constantă). În orice moment al evoluției poate apare o insuficiență renală ireversibilă întovărășită sau nu de hipertensiune arterială. Circa 50% din bolnavi mor în cursul primilor 10 ani care urmează după descoperirea primului simptom (18).

a) *GLOMERULONEFRITELE LOBULARE* sînt apanajul vîrstei tinere, întîlnindu-se la adolescenți și la adulții tineri. În majoritatea cazurilor, maladia nu este precedată de nici o cauză infecțioasă sau toxică. Primul semn al bolii îl constituie apariția unui sindrom nefrotic, însoțit de proteinurie și o insuficiență renală descoperită uneori incidental. În unele cazuri, boala își face debutul cu o simptomatologie ce mimează perfect o glomerulonefrită acută. În 13% din cazuri, se observă prezența unei hipotensiuni arteriale. Sindromul nefrotic însoțește de obicei boala, însă apariția lui este variabilă. El poate dispare după cîteva săptămîni de evoluție sau poate persista tot timpul bolii. Poate de asemenea reapare după o dispariție anterioară. Importanța edemelor și a hipoproteinemiei par a fi independente de variațiile debitului proteinuric, care rămîne de obicei neschimbat în tot cursul evoluției. Dislipidemia este inconstantă și discretă. Trebuie de subliniat că glomerulonefritele lobulare sînt deosebit de grave. Astfel, rapiditatea cu care se instalează insuficiența renală și (sau) o hipertensiune arterială permanentă este cu mult mai marcată decît în cele mai multe glomerulopatii. Procentul anual de mortalitate atinge peste 10%, adică dublul celui realizat de toate nefropatiile glomerulare cronice. De asemenea, după 5 ani de evoluție, 40% din bolnavi mor, iar după 9 ani, gradul de supraviețuire al glomerulonefritelor lobulare nu reprezintă decît 35%, cu mult inferior aceluia observat în alte categorii de glomerulonefrite (15).

b) *GLOMERULONEFRITELE CU DEPOZITE DENSE ÎN SÎNUL MEMBRANEI BAZALE.* Majoritatea bolnavilor afectați de aceste nefropatii sînt tineri și de gen masculin. Simptomele revelatorii ale bolii apar uneori brusc : sub aspectul unei pseudoglomerulonefrite acute (în 30% din cazuri), adesea anurie sau hematurie macroscopică. În alte cazuri, boala se descopere fortuit, în urma decelării unei proteinurii izolate, a unei proteinurii asociate cu o hematurie microscopică sau printr-un sindrom nefrotic (15% din cazuri).

În cursul evoluției bolii poate apare un sindrom nefrotic în 66% din cazuri, într-unul sau mai multe episoade succesive. Sindromul nefrotic este insensibil la tratamentul cu corticoizi și imunodepresoare. Se întovărășește frecvent de o hematurie microscopică. El poate fi semnalul unei insuficiențe renale. În alte cazuri, boala poate evolua indefinit sub aspectul unei proteinurii permanente, izolate, sau aso-

ciate cu o hematurie microscopică. Hipertensiunea arterială este de obicei un element tranzitoriu al glomerulonefritei acute inițiale, în afară de stadiile terminale în care, ea întovărășește o insuficiență renală progresivă terminală.

La circa 25% din bolnavi poate să apară, în cursul evoluției bolii, o insuficiență renală tranzitorie, care se poate repeta, fără ca să se prevadă apariția unei insuficiențe renale progresive. În general, evoluția acestei glomerulopatii este foarte anarhică. Singurul element constant este gravitatea ei deosebită, care determină ca la 12 ani după descoperirea primului simptom, să rămînă în viață numai 50% din totalul bolnavilor.

5. GLOMERULONEFRITELE CU DEPOZITE MEZANGIALE DE IgA
(Maladia lui Berger)

Glomerulonefritele cu depozite mezangiale de IgA reprezintă o nouă entitate anatomo-clinică ce se caracterizează morfologic prin prezența în mezangiul tuturor glomerulilor a unor depozite de mărime și de formă variabilă, electronic dense, cu structură granulară, care fixează exclusiv sau predominant serum anti-IgA. Concomitent, mai poate fi pusă în evidență prezența IgG și mai rar IgM și fibrinogenul. La aceste depozite se mai asociază și C_3, care are însă o topografie diferită. Aceste glomerulopatii au fost descrise pentru prima dată de către Galle și Berger, grație studiilor întreprinse cu ajutorul microscopiei electronice și imunofluorescenței.

ANATOMIE PATOLOGICĂ. La examenul microscopic, leziunile glomerulare se caracterizează prin prezența unor depozite „fibrinoide", îngroșarea rețelei membranoide și o proliferare celulară intercapilară. Din variațiile cantitative ale acestor trei leziuni fundamentale apar aspecte histopatologice deosebite, care conferă fiecărui glomerul o morfologie specială, ce permite clasarea lor în : glomerulonefrite cu glomeruli optic normali, glomerulonefrite segmentare și focale și glomerulonefrite mezangiale. La aceste leziuni glomerulare se adaugă deseori, modificări morfologice interstițiale cu alură acută (edem și infiltrate celulare). La examenul cu microscopul electronic se observă că depozitele dense sînt situate între celulele mezangiale și membrana bazală, în locurile unde acestea trec, ca o punte peste mezangiu. Fixarea serului anti IgA, ca și depozitele electronice dense, se găsesc difuz răspîndite la toate tijele mezangiale, deși, la microscopia optică, leziunile se prezintă segmentare și focale. Fixări asemănătoare mai pot fi întîlnite și în leziunile renale din purpura reumatoidă. Mai pot fi observate fixări asemănătoare și pentru serurile anti-IgG, anti-β 1C, β 1A-globuline și anti-fibrinogen.

ETIOPATOGENIE. Boala apare la orice vîrstă. Este mai frecventă la sexul masculin. În 18% din cazuri, simptomele revelatorii sînt precedate de un sindrom anginos sau de o glomerulonefrită acută, fără creșterea antistreptolizinelor.

După cum se știe, mezangiu sau țesutul intercapilar constituie axul lobulilor și este format dintr-o materie „membranoidă" (aspect ultrastructural asemănător cu acela al membranei bazale) și din celule. Celulele mezangiale au o origine embriologică mezenchimatoasă, fiind foarte apropiate de histiocite. Ele au importante proprietăți : *activitate fagocitară, proprietăți contractile* și *proprietăți de sinteză.*

Imunoglobulinele A (IgA) sînt caracterizate, după locul lor de sinteză, natura lor biochimică și funcția imunitară. Ele sînt sintetizate de către plasmocitele submucoasei căilor respiratorii și digestive. Din punct de vedere biochimic există mai multe tipuri de IgA : a) *IgA normale* din ser se găsesc în proporție de 80% sub formă de monomere cu o pondere moleculară de 160 000 și o constantă de sedimentare de 7 S și în proporție de 15% din cantitatea totală, sub formă de dimere, cu o greutate moleculară mai ridicată și cu o constantă de sedimentare de 11 S ; b) restul de 5% este reprezentat de IgA secretoare, care sînt prezentate mai ales în secrețiile mucoase. Ele sînt formate din 2 molecule de IgA unite prin lanțul J, în jurul căruia rulează piesa secretorie. Aceasta este forma biologică activă, care asigură procesele de apărare antiinfecțioasă a mucoaselor. Secreția de IgA-globuline poate fi stimulată prin imunizări pe cale digestivă și (sau) aeriană.

Glomerulonefritele caracterizate prin prezența electivă sau predominantă de IgA în mezangiu, ridică numeroase probleme de ordin patogenic :

— În circa 50% din cazurile de glomerulonefrită cu depozite mezangiale de IgA, există concomitent și o creștere a valorii de IgA în ser. Această creștere are o valoare orientativă mare pentru diagnostic, deoarece acest fenomen nu se întîlnește nici într-o altă glomerulopatie primitivă. Trebuie de subliniat că prezența unor valori normale ale IgA în ser nu infirmă diagnosticul de glomerulonefrită cu depozite mezangiale de IgA.

Creșterea IgA în ser este de obicei izolată și numai în foarte puține cazuri pot exista modificări ale proteinelor totale și ale IgG și IgM.

Diminuarea moderată de IgG și IgA întîlnită și în alte glomerulopatii pare a se datora tendinței pe care o au bolnavii de a face

un sindrom nefrotic în care, după cum se știe, proteinele totale sînt scăzute.

— Natura IgA prezente la nivelul mezangiului ca și în serul bolnavilor cu depozite mezangiale de IgA este necunoscută. Nu se cunoaște cu precizie dacă IgA aparține formelor normale sau secretoare sau dacă se prezintă numai sub formă monomeră sau polimeră.

— Originea IgA din mezangiu constituie încă discuții, deoarece nu se știe cu precizie dacă ele sînt secretate local sau, din contra, în alte părți ale organismului și ulterior depozitate la nivelul acestui țesut. Creșterea IgA în ser și apariția pe rinichiul transplantat al depozitelor mezangiale de IgA pledează în favoarea originii extrarenale a acestor imunoglobuline.

— Nu este încă cunoscută cauza creșterii imunoglobulinelor A în serul bolnavilor. Dacă se admite geneza lor la nivelul aparatului respirator și digestiv, atunci trebuie de incriminat în acest proces patologic o serie de alergeni alimentari și pulmonari. În acest caz, imunoglobulinele A n-ar fi în esență decît niște anticorpi contra unor alergeni a căror natură rămîne de cercetat.

— Cauza fixării, la nivelul mezangiului a imunoglobulinelor A poate căpăta o explicație prin două mecanisme ipotetice :

a) o ipoteză admite că mai întîi, imunoglobulinele A sînt fagocitate de către celulele mezangiale și apoi ele sînt eliminate în mezangiu sub formă de IgA sau de complexe IgA-antigeni. Pentru acest motiv, depozitele sînt extracelulare, fiind situate la punctul de contact al celulei mezangiale cu matricea. Prezența în mezangiu a fracției complementare C_3 se datorește proprietății imunoglobulinelor A de a activa calea alternă a sistemului complementar.

b) altă ipoteză admite că la început, celulele mezangiale fagocitează un antigen circulant (de exemplu toxina unui germen microbian provenit de la un focar de la distanță) și ulterior, se produce localizarea la nivelul mezangiului a anticorpilor IgA.

În ambele ipoteze, este necesară existența unui aport important și permanent de imunoglobuline A sau de antigeni, deoarece datele experimentale arată că depozitele din mezangiu sînt rapid eliminate și nu persistă decît atita timp cît sînt saturate de acestea.

Se mai admite de către unii autori și ipoteza existenței unei autoimunizări cu punct de plecare de la un mezangiu lezionat primitiv.

Din cele de mai sus rezultă că imunoglobulinele A (IgA) n-au în această glomerulopatie un rol patogen direct. Boala s-ar datora activării complementului pe cale alternă de către imunoglobulinele A (numai sub formă agregată). Acest important fenomen este verificat prin imunofluorescență care pune în evidență, în mezangiu, prezența fracției C_3 a complementului și absența fracțiilor Clq și C_4.

SIMPTOMATOLOGIE. Din punct de vedere clinic, boala se manifestă printr-o *proteinurie permanentă* sau *labilă*. Ea este de intensitate variabilă, putînd, în unele cazuri, determina apariția unui sindrom nefrotic. *Hematuria microscopică* poate apare numai tranzitoriu, cu ocazia unor episoade infecțioase, sau în mod permanent, durînd cîțiva ani și determinînd distrugerea progresivă a rinichiului (12). Chiar și la indivizii tineri poate fi observată o hipertensiune arterială moderată. Din punct de vedere *biologic* pot fi observate numeroase tulburări. În timp ce valorile complementului hemolitic C_3, C_4 și C_3 pro-activator, sînt cel mai adesea normale, imunoglobulinele A din ser sînt crescute. După cum se știe, IgA din ser sînt în medie de 468 ± 146 mg/100 ml, imunoglobulinele G (IgG) $1\,300 \pm 400$ mg%, iar IgM 105 ± 52%, la indivizii normali.

Se pare că creșterea imunoglobulinelor A în ser este specifică acestor glomerulopatii, deși, uneori, ea poate fi întîlnită în glomerulonefritele din purpura reumatoidă și din sindromul Wegener.

În urma tratamentului (supresiunea infecțiilor focale, antiinflamatorii și antibiotice), imunoglobulinele A rămîn la valorile inițiale, în pofida ameliorării evidente a anomaliilor urinare.

În general, afecțiunea este foarte stabilă evoluînd lent și fără complicații ani și chiar decenii. Cu toate acestea, la unii indivizi poate fi observată o evoluție spre insuficiență renală sau spre hipertensiune arterială severă, în toate stadiile bolii, inclusiv din primii ani de suferință renală. Nu există o corelație evidentă între gradul leziunilor glomerulare, prezența depozitelor de IgA și tendința de evoluare către o insuficiență renală.

Tratamentul constă din evidarea focarelor infecțioase, administrarea de antibiotice, cînd este cazul, și utilizarea medicamentelor cu efect anti-inflamator (indometacine, fenilbutazonă, heparină etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. *Bariéty J., Antoine B.* : Ann. Biol. Clin., 1972, 30, 481 ; 2. *Berger J., Yaneva H., Hinglais N.* : Actualités Néphrologiques Hôp. Necker, Paris, 1969 ; 3. *Berger J., Montera H. de, Hinglais N.* : Actualités Néphrologiques Hôp. Necker, Paris 1966 ; 4. *Berger J., Hinglais N.* : Rev. Prat. 1970, 22, 3317 ; 5. *Hribec G., Lagrue G., Fournel M., Intrator L.* : Méd. Hyg., 1975, 1138, 343 ; 6. *Lagrue G.* : Médicine praticienne, 1974, dec. 1, 63.

6. GLOMERULONEFRITELE EXTRACAPILARE

Glomerulonefritele extracapilare se caracterizează printr-o proliferare importantă a celulelor epiteliale, care cuprinde mai mult de 60% (după Bariéty și Antoine chiar 90%) din glomeruli și un tablou clinic specific cunoscut de școala medicală franceză sub denumirea de glomerulonefrită malignă, iar de cea americană, sub numele de glomerulonefrită rapid evolutivă. Această afecțiune succede foarte adesea unui episod infecțios, însă de obicei acesta nu este de origine streptococică. Boala este relativ rară și Bernard și colaboratorii (4) au identificat-o numai în 19 cazuri, pe un număr de 2 000 biopsii renale.

ANATOMIE PATOLOGICĂ. În general leziunile interesează majoritatea glomerulilor. Se citează totuși și forme focale. Este foarte curios că de obicei, formele focale antrenează de cele mai multe ori apariția unei insuficiențe renale majore (2). La examenul microscopic se observă că în camera urinară a glomerului se produce o proliferare celulară importantă și difuză a epiteliului glomerular, plecată de la foița sa parietală. Intercelular, se remarcă prezența unui material eterogen. Podocitele nu mai prezintă diferențierea lor pedicelară, fapt care determină să nu se poată diferența de alte structuri epiteliale. Această hipercelularitate se compune din celule turgescente cu nucleu voluminos ce îmbracă aspectul de semilună sau de coroană. Acestea comprimă și strîng flocusul producînd plisarea membranelor bazale. Materialul intercelular se compune din produse exogene și endogene (rețea membranoidă produsă de podocite, colagen, lambouri de membrană bazală floculară, resturi de celule sanguine, depozite proteice, fibrină etc.). Depozitele de fibrină, prezente în spațiul urinar, joacă un mare rol în geneza leziunilor extracapilare. Studii experimentale au demonstrat că în cursul nefritei Masugi, administrarea de heparină poate preveni atît formarea semilunelor cît și a depozitelor de fibrină. (Fig. 17) (Fig. 18).

Bogăția semilunelor în material membranoid și colagen le conferă un aspect celulo-scleros, chiar înainte de sclerozarea totală și ireversibilă a glomerului. Importantele leziuni extrinseci, ischemia glomerulară și dislocarea și fagocitoza membranelor bazale fac imposibilă analiza minuțioasă a leziunilor de la nivelul flocusului. Din cauză că se produce o discontinuitate a capsulei, apar comunicări glomerulo-interstițiale. În afară de aspectele lezionale de mai sus se mai observă în mod constant modificări morfologice intestițiale și tubulare. Astfel, epiteliul tubular este atrofiat, cu lumenul dilatat sau, din contra, turgescent. Membranele bazale sînt fragmentate. În interstițiu se observă prezența unui edem și a unei infiltrații cu celule mononucleate (infiltrație plasmocitară), cu predominanță periglomerulată și în deosebi, în jurul glomerulilor cei mai lezionați. Arteriolele nu prezintă modificări importante, în afară de cîteva depozite fibrinoide subintimale.

Imunohistochimia prin imunofluorescență pune în evidență depozite granulare și neregulate, localizate cel mai frecvent parietal, ce conțin C3, IgG, IgM și depozite mezangiale de IgA.

ETIOLOGIE. În majoritatea cazurilor, glomerulonefrita extracapilară poate fi socotită ca o maladie primitivă, fără legătură etiologică cu bolile de sistem sau cu infecțiile streptococice. Bernard și colaboratorii cred că infecțiile streptococice pot juca doar un rol minor în apariția bolii (4). În sprijinul acestor afirmații vin : creșterea titrului ASLO, diminuarea complementului seric și aspectul morfologic al glomerulilor. Expresiile clinice și biologice ale acestei afecțiuni sînt : raritatea sindromului nefrotic și a hipertensiunii arteriale și apariția unei insuficiențe renale evolutive.

SIMPTOMATOLOGIE. Simptomatologia polimorfă și apariția brutală a bolii determină ca diagnosticul în faza de debut să fie foarte dificil. Dintre simptomele de debut, hematuria microscopică ocupă primul loc. Acesteia i se poate asocia, tot în această perioadă, prezența unor edeme moderate și cîteodată, oligurie. În afară de aceste simptome, debutul poate fi însoțit și de diferite semne generale : febră, astenie, grețuri, vărsături, cefalee etc. Manifestările extra-renale sînt deosebit de frecvent întîlnite : artralgii fugace, anginâ febrilă, edem pulmonar, revărsare lichidiană pleurală, diaree etc. În unele cazuri, debutul bolii are loc în 2 etape : mai întîi, proteinuria este descoperită întîmplător la un individ aparent sănătos, pentru ca ulterior, după 1—6 ani, să apară în mod brutal o insuficiență renală.

În perioada de stare a bolii, manifestările clinice și biologice capătă un caracter monomorf, care permite identificarea bolii. Semnele cele mai importante sînt : a) *proteinuria* care este constantă și cu un debit mic din cauza oliguriei. De cele mai multe ori, proteinuria nu este selectivă, imunoelectroforetic identificîndu-se cantități variate

de IgA, IgG şi produşi de degradare a fibrinei (PDF). b) *hematuria este macroscopică* şi constantă, c) pot fi întîlnite *edeme moderate* şi *inconstante*. d) deşi proteinuria este moderată totuşi se observă o *hiposerinemie* şi o *creştere a α—2-globulinelor*. Gamaglobulinele sînt în limite normale în sînge, *însă predomină fracţiile IgG şi IgA*. Normale rămîn şi IgM. Această anomalie biologică este specifică glomerulonefritelor extracapilare. Normale sînt, de asemenea, β—1-C globulinele şi odată cu ele şi complementul seric. În unele cazuri se pot observa *hiperlipidemii*. e) trăsătura dominantă a glomerulonefritei extracapilare este *insuficienţa renală*, care este constantă şi foarte gravă. Ea se însoţeşte de o *oligurie* ce survine după 10—30 zile de la apariţia primelor simptome. De multe ori, ea reprezintă *preludiul unei anurii complete*. Sînt cazuri cînd insuficienţa renală poate evolua cu o diureză normală. De obicei, *ureea sanguină* creşte rapid, atingînd în 2—8 săptămîni, valoarea de 2 g‰. Ea se însoţeşte de *scăderea concomitentă a rezervei alcaline, hiperkaliemie* şi *hiponatriurie*. f) în pofida gravităţii insuficienţei renale, *presiunea renală este normală* şi de asemenea şi fundul de ochi. g) în sînge se observă o serie importantă de tulburări printre care cea mai importantă, constantă şi precoce este *anemia*. La unii bolnavi, mai poate fi observată o *hiperleucocitoză cu eosinofilie*. *Viteza de sedimentare a hematiilor* este *accelerată*. Modificată este şi *hemostaza*. Astfel, se pot observa *trombocitemii mai mari de 400.000 mmc, retractibilitatea chiagului crescută, hiperfibrinemie* cu alungirea timpului de fibrină şi *creşterea constantei AM pe traseul tromboelastografic*. Se observă de asemenea o deficienţă a *tromboplastinoformării*, decelată prin proba de consumare a protrombinei.

EVOLUŢIE. La majoritatea bolnavilor, evoluţia este defavorabilă. Introducerea în terapeutică a unor noi procedee de tratament prin identificarea precisă a bolii, a determinat, în ultimul timp, ca în unele cazuri să se obţină rezultate favorabile temporare sau chiar definitive.

În cazurile cu evoluţie defavorabilă, examenul histopatologic arată că proliferarea extracapilară devine celulo-fibroasă şi cu pseudo-tubi. Se observă de asemenea o proliferare endocapilară şi existenţa unor depozite fibrinoide, precum şi o scleroză interstiţială importantă.

La indivizii cu evoluţie favorabilă, formaţiunile extracapilare diminuă nepersistînd decît semilunele segmentare fibroase şi o scleroză a ghemului glomerular. Studiul histochimic, arată în paralel o dispariţie a depozitelor de C3, de IgG şi de fibrină.

PROGNOSTIC. Considerat altădată sumbru, spectrul prognosticului bolnavilor cu glomerulonefrită extracapilară s-a ameliorat simţitor în ultimii ani, datorită depistării la timp a maladiei şi noilor medicamente introduse în arsenalul terapeutic modern. Astfel, în unele cazuri s-au putut obţine regresiuni parţiale sau chiar totale ale insuficienţei renale ce însoţeşte boala. S-a observat că proliferarea epitelială pare a fi susceptibilă de reversibilitate, atîta vreme cît nu se întovărăşeşte de material extraflocular neresorbabil. Totuşi, elementele prognosticului rămîn nesigure. Nu există corelaţii directe între modul de evoluţie al bolii şi vîrstă, existenţa unor simptome extra-renale, creşterea ASLO, valoarea complementului seric, a existenţei unei proliferări endocapilare şi unele modificări imunohistologice. Din această cauză, este foarte dificil de făcut un prognostic. După Bernard şi colaboratorii (4) acesta nu se poate sprijini decît pe aspectul histopatologic. Astfel, de rău augur este apariţia caracterului fibros al semilunelor, obstrucţia totală a spaţiului urinar, reducerea considerabilă a ghemului vascular în raport cu suprafaţa glomerulară şi importanţa sclerozei interstiţiale. Procentul de glomeruli atinşi de proliferarea extracapilară nu constituie un criteriu decisiv pentru prognostic.

TRATAMENT. La bolnavii cu insuficienţă renală, singurul tratament pentru scoaterea din oligo-anurie este hemodializa şi hemodializa iterativă în vederea unei grefe renale. S-a încercat administrarea de prednison cîte 1mg/kg/zi, chlorambucyl 0,2 mg/kg/zi, ciclofosfamidă 2 mg/kg/zi, indometacin 3 mg/kg/zi şi heparină. Rezultatele sînt disparate şi nu permit, pînă în prezent, nici o concluzie, mai ales că unele cazuri pot avea o evoluţie favorabilă fără intervenţia vreunei medicaţii.

BIBLIOGRAFIE

1. *Bariéty J., Antoine B.* : Ann. Biol. Clin., 1972, 30, 481 ; 2. *Conté J., Mignon-Conté M., Suc J. M.* : Rev. Med. Toulouse, 1968, IV, 53 ; 3. *Berger J., Hinglais N.* : Rev. Prat. 1970, 22, 3317 ; 4. *Bernard D., Bariéty J., Hribec G., Gouygon C., Lagrue G.* : Méd. et Hygiène, 1974, 1092, 378 ; 5. *Gilchrist C. S., Lieberman E., Ekert H., Fine R. N.* : Lancet, 1969, 1123, 1126 ; 6. *Habib R.* : Pad. Forbildungskurse, 1970, 28, 3 ; 7. *Halpern B., Lagrue G., Fray A., Monard J. C., Milliez P.* : Presse méd., 1965, 73, 57 ; 8. *Lagrue G., Druet Ph.* : Rev. Prat., 1970, XX, 22, 3417–3426.

7. GLOMERULOPATIA LUPICĂ

Alături de dermatomiozită, sclerodermie, periarterită nodoasă şi reumatism, lupusul eritematos diseminat face parte din marele grup al maladiilor de colagen. Punctul de unire al tuturor acestor afecţiuni îl constituie leziunea histologică elementară comună, care se manifestă morfologic printr-o degenerescenţă fibrinoidă a substanţei intercelulare a ţesutului conjunctiv. După Klemperer (13) (13) (15), substanţa fibrinoidă vizibilă la nivelul leziunilor nu ar fi rezultatul unei degenercenţe a colagenului, ci o nucleoprotină de provenienţă plasmatică ce se depune între fibrele conjunctive. Unii autori îi contestă lupusului eritematos diseminat apartenenţa la grupul bolilor prin colagen (18) (24), considerîndu-l ca pe o boală generalizată, cu caracter inflamator, care se aseamănă sub unele aspecte cu reumatismul articular şi cu complicaţiile sale (1) (30).

În prezent, lupusul eritematos diseminat este considerat ca o maladie cu patogeneză imună şi cu predilecţie pentru femeia tînără, ce se manifestă prin multiple fenomene inflamatorii (mucoase, cutanate, seroase, viscerale, etc.), care apar solitare sau asociate între ele, evoluînd acut sau cronic, prin remisiuni spontane sau postterapeutice, perioade variate de timp, în raport cu forma clinică şi cu tratamentul administrat.

Cercetările clinice recente arată că incidenţa acestei afecţiuni a crescut mult, fiind compensată de prognosticul mai favorabil astăzi decît în trecut, datorită depistării precoce a bolii şi aplicarea unor metode mai active de tratament.

Cu toate că etiologia sa nu este cunoscută, lupusul eritematos diseminat poate fi produs sau agravat de utilizarea unor medicamente ca procainamida, tetraciclina alterată, sulfonamidele, hidralazina etc., de expunerea la radiaţii solare sau ultraviolete, de ingerare a unor proteine străine şi, după unii, chiar după traume psihice. Prezenţa unor fracţiuni de proteine serice anormale şi a anticorpilor antinucleari la bolnavii cu lupus eritematos, sugerează patogenia autoimună a bolii. Anticorpii anti-ADN pot fi cauza manifestărilor acute. Vîrsta de debut, forma, intensitatea şi durata afectării, imprimă afec-

ţiunii un tablou clinic foarte polimorf şi un prognostic variabil. Modificările histologice nu au caracter specific şi cuprind lezionări fibrinoide vasculare şi perivasculare, endocardită verucoasă, arterită diseminată şi glomerulonefrită difuză sau în focare. În peste 50% din cazuri, poate fi întîlnită limfadenita generalizată şi poliserozită. Elementul histologic caracteristic al bolii este „celula lupică". Corpusculii hematoxilinici care însoţesc prezenţa celulei lupice sînt mase extracelulare formate dintr-un material de dezintegrare nucleară, omogen şi colorat în roşu. La membrii familiilor atinse de boala lupică, pot fi puşi în evidenţă, în sînge, anticorpii anti-nucleari.

În cadrul interesării multiple a bolii lupice, nefropatia ocupă un loc important, deoarece ea se întîlneşte la 3 din 4 bolnavi şi reprezintă principala cauză de deces. De obicei, această afecţiune este depistată atunci cînd celelalte manifestări viscerale ale lupusului sînt deja prezente şi atribuite sau nu acestei afecţiuni (3). Uneori, decelarea nefropatiei poate servi ca argument decisiv pentru descoperirea lupusului eritematos. Sînt de asemenea numeroase cazuri, în care suferinţa renală este aparent autonomă şi precizarea etiologiei ei se realizează numai prin cercetarea lupusului ca etiologie posibilă (3).

Nefropatia lupică este una dintre cele mai bine cunoscute şi studiate nefropatii glomerulare. Confruntarea anatomo-clinică facilitată de biopsia renală sistematică şi iterativă, a permis a se izola patru tablouri clinice a căror terapeutică şi evoluţie sînt foarte bine cunoscute. Nici o altă glomerulopatie nu permite o suprapunere mai perfectă între datele experimentale şi aspectul clinic întîlnit în practică, ca nefropatia lupică. Aceste fapte permit o înţelegere mai completă a patogenezei acestei nefropatii, decît în celelalte suferinţe ale rinichiului.

Histopatologie

În prezent, diferitele aspecte anatomo-clinice ale nefropatiei lupice sînt clasate în patru mari grupe (5) (20) (36) (25) (28) : a) *nefropatii lupice cu aspect histologic normal* sau cu leziuni glomerulare minime ; b) *glomerulita extra-membranoasă lupică* : c) *glomerulita proliferativă difuză lupică*, şi d) *glomerulita lupică focală*.

1° *NEFROPATIILE LUPICE CU ASPECT HISTOLOGIC NORMAL SAU CU LEZIUNI GLOMERULARE MINIME*

În acest grup intră de obicei bolnavii indemni de orice semn clinic sau biologic de suferinţă renală. În unele cazuri, pot fi observate tulburări urinare cu caracter intermitent. La examenul micros-

copic rinichiul apare normal. În schimb, la microscopul electronic pot fi observate leziuni glomerulare minime, caracterizate printr-o îngroşare localizată a membranei bazale cu fuziunea segmentară a pedicelelor, depozite reduse pe membrana bazală sau în mezangiu. Studiul în imunofluorescenţă a acestor depozite evidenţiază o fixare slabă a serului anti-IgG, cu aspect linear de-a lungul pereţilor glomerulari. Uneori, fixarea serului anti-IgG se întîlneşte şi la nivelul mezangiului. Mai pot fi întîlnite zone cu fixarea serurilor anti-complement, anti-IgA şi anti-IgM-globulină. În cazurile cu astfel de leziuni, nu se observă decît cu totul excepţional apariţia unei insuficienţe renale. Biopsiile renale iterative permit a se constata identitatea leziunilor iniţiale cu cele ulterioare, indiferent dacă s-a aplicat sau nu o terapie cu corticosteroizi.

2° *GLOMERULITA EXTRA-MEMBRANOASĂ LUPICĂ*

Se întîlneşte în 10—20% din cazurile de nefropatie lupică. Aspectul clinic şi biologic este similar glomerulitelor extra-membranoase : proteinurie importantă, asociată deseori cu sindrom nefrotic, hematurie microscopică, hipertensiune arterială moderată şi funcţii renale normale (25) (28) (36). Histopatologic, se remarcă o îngroşare regulată a pereţilor capilari, fără proliferare celulară. Prin tehnica impregnaţiei argentice, se constată că îngroşarea pereţilor se datoreşte existenţei unor depozite amorfe, colorate în brun deschis, cu sediu intermembrano-epitelial sau extra-membranos. Prin metoda imunofluorescenţei se precizează că aceste depozite conţin IgG şi β-1-C-globulină, la fel ca şi acele din glomerulitele extra-membranoase. Acest tip de nefropatie lupică evoluează foarte lent sau de loc spre insuficienţă renală. Trebuie de subliniat de asemenea că glicocorticoizii nu influenţează cu nimic evoluţia leziunilor renale, ci numai boala lupică în general. (Fig. 19).

3° *GLOMERULITA PROLIFERATIVĂ DIFUZĂ*

Această formă de glomerulită lupică reprezintă în medie, un procent de 30% din atingerile renale ale lupusului eritematos şi are un prognostic foarte sever. Se prezintă din punct de vedere clinic ca un tablou simptomatologic bogat : proteinurie constantă, hematurie microscopică importantă, sindrom nefrotic şi hipertensiune arterială frecvente şi insuficienţă renală precoce şi foarte severă. Leziunile glomerulare sînt asemănătoare cu cele din glomerulitele proliferative focale, însă ele au un caracter difuz, cuprinzînd totalitatea glomerulilor. Au caracteristic faptul că sînt deosebite de la un glomerul la altul şi chiar în acelaşi glomerul, ele rămîn neregulat repartizate. Se

mai observă de asemenea lezionări interstiţiale şi tubulare, care atestă şi ele gravitatea nefropatiei. Uneori, cu totul excepţional, se pot observa leziuni de angeită acută care interesează arterele interlobulare. Imunofluorescenţa pune în evidenţă aspecte asemănătoare cu cele din glomerulitele lupice focale. Evoluţia spontană a acestor nefropatii este defavorabilă şi insuficienţa renală se agravează progresiv, decesul survenind într-o perioadă ce, numai uneori, depăşeşte cîţiva ani după apariţia deficienţei rinichiului.

4° *GLOMERULITA LUPICĂ FOCALĂ*

Această formă histologică reprezintă 25% din nefropatiile lupice. Tabloul clinic, moderat de sever, se limitează numai la nişte anomalii urinare în proteinurie şi hematurie moderată. Lipsesc totdeauna sindromul nefrotic şi hipertensiunea arterială. Fig. 20 Fig. 21.

Din punct de vedere histologic, se remarcă că leziunile nu ating decît o parte din glomeruli şi că în glomerulii lezionaţi, este interesată numai o porţiune a flocusului. Ceea ce-i interesant în această formă este faptul că leziunile focale pot varia considerabil de la caz la caz şi chiar la acelaşi bolnav de la un glomerul la altul. Se pot observa leziuni celulare, depozite de-a lungul membranei bazale, focare de necroze, fenomene ce sînt specifice oarecum nefropatiei lupice. Leziunile celulare constau dintr-o proliferare endocapilară şi intercapilară. Se pot observa de asemenea semilune epiteliale, sinechii interfloco-capilare, alteraţii nucleare care sînt specifice lupusului : cariorhexis cu resturi nucleare. Trebuie de subliniat că numai excepţional, pot fi observaţi corpii hematoxilinici ai lui Gross. Depozitele de-a lungul membranei determină îngroşarea capilarelor glomerulare. Aceste depozite voluminoase intermembrano-epiteliale, foarte eosinofile, sînt de obicei socotite a fi fibrinoide, deşi nu s-a putut pune în evidenţă prezenţa fibrinei. Ele sînt localizate în unele anse dîndu-le un aspect îngroşat şi rigid, ce poartă denumirea anglosaxonă de „Wire loop" (fir de fier). Lumenul unor capilare glomerulare este deseori obstruat de depozite fibrinoide sau hialine. Mai pot fi observate de asemenea depozite extra-membranoase neregulate. În zonele de proliferare celulară pot fi observate focare de necroză fibrinoidă. Cînd ele sînt foarte severe, leziunile glomerulare focale coexistă cu alteraţiile tubulare şi interstiţiale. În general, vasele sînt indemne. Prin imunofluorescenţă s-a putut pune în evidenţă fixarea serului anti-IgG, sub formă de granule de-a lungul pereţilor, fixarea altor antiseruri cum ar fi : serul anti-complement, anti-IgA globulină, anti-IgM-globulină sau antifibrinogen. Acest fapt este foarte important şi diferenţiază lupusul de alte glomerulite

focale, în care se observă o fixare mezangială a serurilor anti-IgG, anti-IgA și anti-complement.

Evoluția acestei varietăți de nefropatie lupică este benignă, iar supraviețuirea bolnavului durează mulți ani. În unele cazuri, aceste leziuni se pot agrava, devin difuze, instalîndu-se progresiv o insuficiență renală gravă. Se pare că tratamentul prin glicocorticoizi nu are vreun efect favorabil asupra bolii.

PATOGENIE. În prezent se admite cu certitudine patogeneza imunologică a nefropatiei lupice. Ea se bazează pe datele obținute în cursul cercetărilor efectuate pe serul bolnavilor cu lupus eritematos diseminat, pe analiza histo-imunochimică a rinichiului lor și a nefropatiei glomerulare spontane a șoarecilor NZB/NZW, care sînt atinși de o afecțiune apropiată de maladia lupică.

După Dixon (4) se admite că în patogeneza glomerulopatiilor pot interveni două procese imunologice. În primul tip de proces imunologic, atingerea renală este secundară prezenței unor anticorpi, care reacționează cu membrana bazală glomerulară. În al doilea tip de proces imunologic, leziunile renale sînt consecința depozitării de imuno-complexe circulante de-a lungul membranei bazale glomerulare, imuno-complexe care se formează în afara rinichiului și în care, antigenul nu este reprezentat de constituenții membranei bazale. Nefropatia lupică ia naștere prin acest din urmă mecanism și depozitarea în glomeruli de complexe imune circulante formate din DNA și anticorpi anti-DNA ar juca un rol preponderent, însă neexclusiv în geneza leziunilor renale lupice.

De multă vreme se cunoaște prezența unor anticorpi anti-DNA în serul bolnavilor cu lupus eritematos diseminat. Faptul că Tan și colaboratorii (citat 36) au pus în evidență prezența de DNA în serul unor bolnavi la care nu se detectaseră anticorpii anti-DNA circulanți, sugerează că DNA-ul este în mod obișnuit, prezent în ser sub formă de imuno-complexe, cu exces de antigen (25) (26). Prezența imunoglobulinelor și a complementului în glomerulitele lupice este mai de mult cunoscută. Existența DNA-ului în serul bolnavilor cu această nefropatie nu a fost demonstrată decît mai recent. Numeroși autori (28) (39) (41), au pus în evidență prezența anticorpilor anti-DNA în imunoglobulinele eluate provenite din glomerulii bolnavilor cu lupus eritematos diseminat. Valoarea acestor anticorpi este mai mare în eluatele glomerulilor decît în serurile corespunzătoare în timp ce alți anticorpi prezenți în ser, n-au putut fi găsiți și în eluate. Depozitarea și concentrarea de-a lungul membranei bazale glomerulare a imunocomplexelor DNA-anticorpi anti-DNA, demonstrează veridicitatea constatărilor precedente. S-a demonstrat că severitatea

leziunilor glomerulare este proporțională cu valoarea anticorpilor anti-nucleari circulanți și injectarea de DNA la șoarecii care prezintă în serul lor anticorpi anti-DNA, dar care nu au încă leziuni renale, poate provoca lezionări glomerulare. În opoziție cu aceasta, injectarea de DNA rămîne fără efect la șoarecii care nu posedă încă anticorpi anti-DNA.

Dacă complexele DNA-anticorpi anti-DNA joacă probabil un rol preponderent în patogenia nefropatiei lupice, rezultă clar că și alte imuno-complexe care se depozitează în glomeruli ar putea fi nocive pentru rinichi. Acest lucru s-ar putea aplica și complexelor crioprecipitante formate din IgG și IgM-globuline, precum și complexelor formate din ribosomi și anticorpi anti-ribosomi.

Problema naturii antigenului răspunzător de apariția acestei boli și a inducției anticorpilor antinucleari rămîne deschisă. Rolul unei infecții virale în apariția anticorpilor antinucleari a putut fi întrevăzută la șoarecii NZB/NZW. Acestor concluzii li se poate opune recenta descoperire făcută de către unii autori, a unor structuri filamentoase, care evocă mixovirusuri, în celulele endoteliale și glomerulare ale bolnavilor cu lupus eritematos diseminat.

Incidență și etiologie

a) S e x u l. Predominanța feminină este clasică și se întîlnește în 80—90% din cazuri. După Fries și Zech (9), această preponderență este de 83% din totalul bolnavilor cu nefropatie lupică. Ea constituie un argument în favoarea transmisiei genetice a bolii și de asemenea unul dintre elementele în favoarea determinismului endocrinian. La bărbat, boala nu are caractere deosebite (8), dacă, bineînțeles, nu apare la o vîrstă înaintată.

b) V î r s t a. După Soffer și Bader (35), boala apare mai frecvent la vîrsta de 30 ani. Trebuie însă de subliniat că ea poate apare la orice vîrstă. La copil, maladia nu îmbracă un caracter special. Prezența de anticorpi antinucleari la noul-născut din părinți cu lupus eritematos diseminat se datorește probabil transmisiei placentare. Se pare că la nou-născut, anticorpii antinucleari scad progresiv începînd de la a 7-a săptămînă și dispar complet după a 4-a lună. Se pare că factorii sociali sau rasiali, asupra cărora a insistat altădată Siegal, n-ar avea nici o influență în această afecțiune.

c) F r e c v e n ț a î m b o l n ă v i r i l o r f a m i l i a l e este destul de importantă și a fost confirmată și experimental pe animale. La om, transmisia ereditară a fost observată uneori. Astfel, Fries și Zech (9) o întîlnesc în 10 cazuri din 42 studiate. Aceste observații au fost remarcate și de alți autori (12). Frecvența neregulată a transmisiei familiale s-ar datora transmisiei a 3 gene somatice independente (2).

d) Factorii declanşatori. S-a observat că lupusul eritematos diseminat apare după contactul individului cu unii factori declanşatori cum ar fi :

— *unele medicamente :* procainamida, apresolina, anticonvulsivantele, sulfamidele şi antibioticele, tetraciclina alterată, hidrazida acidului izonicotinic, hidrazinoftalazinele etc.

— *după unele intervenţii chirurgicale :* splenectomie (Sigier), tiroidectomie (Bergoignan), timectomie (Segovia), disgerminom a ovarelor (Debeyre).

— *rolul declanşator al sarcinei* este atestat prin decelarea în 14% din cazuri de lupus în timpul graviditătii.

Manifestări asociate glomerulitei lupice

Aceste manifestări sînt importante şi atrag atenţia asupra existenţei lupusului. În general, în momentul apariţiei nefropatiei lupice, ele se întîlnesc în circa 57% din cazuri. Dintre cele mai însemnate citäm :

a) *Semnele cutanate* se manifestă printr-o erupţie tipică în formă de fluture, livideo reticularis, eriteme, alopecie. Aceste manifestări sînt asociate sau se succed în timp. Sînt sensibile la lumină şi îndeosebi la razele ultraviolete. Numai excepţional, pot apare sub formă de erupţii cu bule gigante.

b) *Manifestările articulare* apar deseori atipic, cu caractere fluxionare şi migratoare. Intensitatea lor contrastează izbitor cu sărăcia semnelor anatomice. Se remarcă uneori prezenţa sindromului Sjögren, miastenie şi atrofie musculară.

c) *Lezionarea cardiacă* se manifestă prin : pericardită, boala lui Libmann-Sachs este rară, în schimb, mai frecvente sînt insuficienţa cardiacă şi miocarditele.

d) *Manifestările vasculare periferice* sînt prezente şi ele prin : sindrom Raynaud, spasme vaso-motorii şi diferite arterite.

e) *Manifestările pleuro-pulmonare* pot fi reprezentate prin pleurezie, insuficienţe respiratorii infraclinice etc.

f) *Semnele neurologice* sînt prezente şi reprezentate de coree, polineuropatii, nevrită optică şi crize convulsive.

g) Mai rar întîlnite sînt *diferite tulburări sanguine* (hemoragii) *digestive, hepatice* (spleno-hepatomegalie nu se întîlneşte decît foarte rar), *adenopatii, oculare* (noduli dysorici).

h) *Semnele generale* apar mai pregnant în cursul puseelor evolutive ; ele se manifestă prin febră, scădere în greutate, stare generală proastă. În această perioadă, se întîlneşte de asemenea şi o creştere a VSH-ului.

Simptomatologia clinică

Glomerulita lupică poate fi depistată în cursul unei maladii lupice anterior diagnosticate sau ea poate fi prima manifestare a acestei boli generale. Perioada de timp dintre apariţia bolii lupice şi atingerea renală variază foarte mult şi nu se cunosc pînă în prezent factorii care influenţează acest fenomen. În afară de simptomatologia caracteristică lupusului eritematos, bolnavii cu nefropatie lupică prezintă următoarele semne specifice lezionării rinichiului :

a) *Proteinuria.* Ea poate surveni independent, nefiind întovărăşită de sindrom nefrotic, hematurie sau insuficienţă renală. Valoarea este foarte variabilă şi nu i se poate acorda nici un fel de credit în ceea ce priveşte prognosticul afecţiunii.

b) *Hematuria macroscopică* survine foarte rar (6% după Shearn şi Pirofsky (31). *Hematuria microscopică* este mai frecventă (după Dubois (5) este de 32%, iar după Soffer (35) de 88%). Asocierea ei cu leucocituria dă aspectul de sediment telescopat descris de Krupp şi apoi de Dérot. Acest aspect nu este nici constant şi nici caracteristic.

c) *Sindromul nefrotic* se întîlneşte după Jessar în 16% din cazuri, după Hamburger (12) în 67% din cazuri, iar după Muehrcke (23) în 36% din cazuri.

Semnele biologice

Caracteristicele nefropatiei lupice sînt tulburările protido-lipidice. Astfel, în 71% din cazuri (8) (9) se observă o *hipergamaglobulinemie* foarte importantă. Alături de aceasta, un element valoros pentru diagnosticarea nefropatiei lupice este hipocolesterolemia (Hunter şi Shearn). Se poate conchide că un sindrom nefrotic însoţit de o hipergamaglobulinemie şi o hipocolesterolemie, este întotdeauna suspect de origine lupică (Fries-Zech).

Imunoelectroforeza permite evidenţierea în serul bolnavilor a unei creşteri a alfa-2-globulinelor în 87% din cazuri (9). Creşterea se efectuează mai ales pe seama α 1-globulinelor (75%) şi mai puţin α 2-macroglobulinelor, care rămîn normale, mai cu seamă în cazurile fără sindrom nefrotic. Modificările arcului de precipitare B_1A şi B_1C în imunoelectroforeza bolnavilor cu nefropatie lupică sînt foarte greu de interpretat, în absenţa unui ser monospecific. Acest arc corespunde frecţiei a treia a complementului (C'3), fenomen cunoscut în boala lupică. El este scăzut sau absent în 70% din cazuri. În urină, electroforeza pe gel de amidon şi imunoelectroforeza confirmă caracterul neselectiv al proteinuriei punînd în evidenţă existenţa slow-

alfa 2 sau afla 2-macroglobulinelor cu o pondere moleculară de 850 000, a ß 2A şi alfaglobulinelor şi valori crescute ale haptoglobulinelor mono sau polimere, ca în ser.

Se remarcă de asemenea absenţa semnelor unei proteinurii tubulare, în afară de cazul cînd sînt prezente leziuni difuze şi foarte evolutive, şi, de asemenea, absenţa a β 1A şi β 2C, în urină. În general, prin metodele de mai sus, proteinuria apare neselectivă şi foarte asemănătoare cu cea din glomerulonefrita subacută malignă.

Semnele serologice ale bolii lupice sînt de o importanţă deosebită pentru diagnosticul etiologic. Alături de aspectul histopatologic, diagnosticul de nefropatie lupică se pune şi pe valoarea titrului anticorpilor, care este net modificat. Trebuie de asemenea de subliniat că cercetarea repetată a celulelor lupice este absolut necesară şi decelarea ei la circa 80% din bolnavi reprezintă un element de bază pentru diagnostic. Prezenţa anticorpilor anti-dezoxiribonucleoproteine (ADN) este în majoritatea cazurilor aceeaşi ca şi cea a celulelor lupice. Dar, antigenii antinucleari nu sînt absolut specifici ; absenţa lor pledează însă împotriva lupusului eritematos diseminat. Aşadar, specificitatea anticorpilor anti-DNA este foarte importantă, însă absenţa lor nu reprezintă un argument decisiv contra LED, deoarece aceştia pot uneori lipsi, mai ales la bolnavii anterior trataţi. În afară de aceste semne serologice cvasispecifice maladiei lupice, Carpenter găseşte reacţia Bordet-Wassermann pozitivă în 13% din cazuri, iar Peterson, în 30% din cazuri.

Fries şi Zech găsesc pozitivă această reacţie în 12% din cazuri şi de asemenea reacţia cu latex în 12% şi reacţia Waaler-Rose în 10% din cazuri. Proteina C reactivă a fost de asemenea pozitivă în 47% din cazuri.

Prognostic şi evoluţie

Prognosticul şi evoluţia glomerulitei lupice sînt dificile de precizat deoarece lezionarea glomerulară în această maladie poate realiza forme histologice diferite. De obicei, tipul histologic lezional rămîne neschimbat la acelaşi bolnav în tot cursul afecţiunii şi fiecare varietate de glomerulită posedă o istorie naturală, care-i este proprie şi pentru fiecare dintre ele există corelaţii anatomo-clinice specifice de care trebuie să se ţină seama în evaluarea prognosticului, a evoluţiei şi a rezultatelor terapeutice. Cunoaşterea acestor noţiuni, obligă a se face un examen histologic renal la orice bolnav cu maladie lupică.

Se pare foarte probabil că atingerea glomerulară este secundară depozitării de-a lungul membranelor bazale a complexelor imune

circulante, care sînt formate mai ales din DNA şi anticorpi anti-DNA. Trebuie de la început de subliniat gravitatea bolii şi, dacă în cursul bolii lupice, remisiunile spontane sînt destul de frecvente, în nefropatiile lupice, acestea apar destul de rar, iar reşutele sînt inevitabile.

Evoluţia spontană a glomerulitei lupice este foarte gravă şi după statistica lui Dubois (5) (6), durata medie de supravieţuire ar fi de 24 ani. Şi alţi autori au aceeaşi părere (7) (17) (38). Este necesar de precizat că apariţia unei glomerulonefrite lupice în cursul graviditaţii influenţează negativ atît boala de bază cît şi evoluţia sarcinii. Lupusul eritematos diseminat nu influenţează fertilitatea (Cox, Hansen, Estes) însă măreşte numărul avorturilor spontane şi prematuritatea (11). Fries şi Zech cred că nefropatia lupică nu are o indicaţie absolută pentru avortul terapeutic, întrucît acesta din urmă poate constitui un risc la fel de mare pentru bolnavă, ca şi sarcina însăşi (9). În vederea prevenirii agravării bolii, în timpul sarcinii, autorii de mai sus recomandă creşterea dozelor de cortizon atît în ultimul trimestru al sarcinii cît şi în primele 5 luni după naştere.

Dacă la început, tabloul histopatologic poate avea o semnificaţie prognostică, mai tîrziu, el trebuie coroborat cu datele clinice şi cu cele de laborator. S-a constatat că în 30—40% din cazuri (3), nu există nici o corelaţie între prezenţa sau absenţa semnelor clinice ale nefropatiei şi gravitatea leziunilor constatate bioptic. Se pare că dintre explorările de rutină, cea mai bine corelată cu gravitatea leziunilor morfologice în momentul descoperirii glomerulitei lupice este aprecierea gradului de funcţionalitate renală. Nu se pot stabili nici un fel de relaţii consensuale între leziunile histologice pe de o parte şi proteinurie şi hematurie pe de altă parte. Totuşi, s-a constatat că acei bolnavi care prezintă anomalii ale sedimentului urinar în momentul diagnosticului iniţial, dezvoltă mai frecvent o suferinţă renală rapid progresivă în comparaţie cu indivizii care prezintă sediment urinar normal.

S-a constatat că indivizii care în momentul depistării lupusului eritematos nu prezintă proteinurie, hematurie, edeme etc., rămîn mulţi ani fără semne de insuficienţă renală chiar dacă biopsiile ulterioare pun în evidenţă leziuni histologice glomerulare. Spre deosebire de aceştia, un procent de 40% dintre bolnavii cu anomalii clinice şi biologice specifice glomerulitei lupice, vor prezenta foarte curînd o insuficienţă renală de care vor muri, indiferent de faptul că leziunile iniţiale nu ar fi fost prea avansate. Frecvenţa bolnavilor la care apare insuficienţă renală este variat apreciată de către autori; ea oscilează între extremele de 10—50%. Se admite totuşi că bolnavii cu leziuni glomerulare grave şi cu insuficienţă renală precoce evoluează grav, iar cei cu anomalii clinico-histologice însă fără in-

suficiență renală, rămîn o perioadă îndelungată de timp într-o stare satisfăcătoare. În mod cu totul excepțional, se întîlnesc bolnavi care evoluează bine din punct de vedere clinic și funcțional, timp îndelungat, în pofida leziunilor glomerulare existente.

Tratamentul glomerulitei lupice

Este foarte evident că tratamentul cu glicocorticoizi a modificat prognosticul maladiei lupice, fapt atestat de numeroase studii (3) (5) (6). Cu toate acestea, atingerea renală rămîne mai departe una dintre cele mai rebele manifestări ale lupusului eritematos diseminat la orice tratament. Acest lucru se datorește în parte și eșecurilor survenite după utilizarea corticoterapiei în doze insuficiente. În prezent, datorită terapiei cortizonice, circa 50—70% din bolnavii cu nefropatie lupică mai supraviețuiesc încă 5 ani, după descoperirea bolii, spre deosebire de timpul de 18 luni obținut înainte de aplicarea corticoterapiei (3), (4), (23), (31).

Mijloacele de tratament patogenic în nefropatia lupică sînt : *glicocorticoizii, antimalaricele de sinteză, citostaticele* și *imunodepresoarele.*

După schema lui Pollak (26) (27) (28), *glicocorticoizii* trebuiesc administrați în doze de 1—1,5 mg/kilocorp/24 ore (prednison) o perioadă inițială de 2 luni, după care ei vor fi reduși cantitativ (10—30 mg/zi) timp de 6—18 luni. Este cunoscut faptul că dozele moderate de corticoizi sînt incapabile de a modifica evoluția unei nefropatii cronice. Numai dozele mari pot induce, în unele cazuri, o ameliorare clinică și histologică eficace, chiar și în formele cele mai severe de nefropatie lupică difuză. Beneficiază de această terapeutică glomerulitele lupice extra-membranoase și cele focale. Glomerulitele lupice difuze sînt rebele la acest tratament, deși în unele cazuri, au putut fi obținute succese importante. Eficacitatea tratamentului se face pe baza următoarelor criterii : a) *scăderea temperaturii* după prima săptămînă de cură este un indiciu favorabil, b) *descreșterea sau dispariția hematuriei,* c) *diferite ameliorări biologice* (normalizarea gamaglobulinelor în sînge, creșterea β 1C-globulinelor și scăderea anticorpilor anti-nucleari). Scăderea complementemiei este un semn de rău augur și obligă la creșterea dozelor de corticoizi, d) *modificări histologice :* diminuarea în importanța și densitate a depozitelor submembranoase și diminuarea proliferării endoteliale este un semn favorabil.

Antimalaricele de sinteză nu au o influență asupra nefropatiei, ci numai asupra manifestării generale și articulare a bolii lupice. Din această cauză, ele nu sînt administrate decît în asociere cu corticoizii

pentru a micșora doza acestora și favoriza fibrozarea leziunilor renale. Se administrează o *doză de atac* de 400 mg clorochin sau nivaquine pe zi, timp de 2—4 săptămîni, urmată apoi de o doză de întreținere de 100—150 mg/zi, asociată cu doze corespunzătoare de prednison.

Mai bune rezultate au fost obținute prin *asocierea glicocorticoizilor cu substanțele imunodepresive.* Aceste din urmă medicamente permit pe de o parte reducerea dozelor de corticoizi, iar pe de altă parte, prelungirea remisiunilor. Se folosesc în acest sens agenții alkilanți (leukeranul și ciclofosfamida) cît și antimetaboliții (imuran, purinethol). Imuranul se administrează în doze de 5 mg/kg (31) (23) (10) (41).

În cursul tratamentului pot apare o serie de incidente, care fac parte din accidentele clasice ale corticoterapiei : osteoporoză vertebrală, diabet, hipercorticism. În ceea ce privește *antimitoticele,* riscul lor este esențialmente hematologic.

Decesele bolnavilor se produc, în cele mai multe cazuri, prin fenomene de insuficiență renală. Ele mai pot fi determinate de cauze extrarenale, cum ar fi de pildă accidentele encefalice sau prin accidente terapeutice. În concluzie, trebuie de subliniat că dat fiind gravitatea nefropatiei lupice, este necesară o diagnosticare precoce a ei, bazată pe simptomatologia clinică, pe datele biologice și pe cele histopatologice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Barth W. F., Decker J. L. :* in Conn and Conn. Current diagnosis 2, Sauders, 1969 ; 2. *Burch G., Sun C. :* Am. Heart J., 1968, 75; 3. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale, Edit. Medicală Buc., 1972 ; 4. *Dixon F. J. :* Am. J. Med., 1968, 44, 493 ; 5. *Dubois L. E.:* Lupus erythematous. McGraw-Hill, N. Y., 1966 ; 6. *Dubois E. L., Commons R., Starr P., Stein C. C. :* JAMA, 1950, 995 ; 7. *Farmer C., Ferguson R. H. :* M. Clin. North Amer. 1966, 50, 1 119 ; 8. *Fries D., Zech P. et collaborateurs :* Lyon Méd., 1969, 9, 220 ; 9. *Fries D., Zech P. :* Gaz. Medicale de France, 1967, 31, 6 043 ; 10. *Fries D., Zech P. et coll. :* Actualités Néphrologiques Hôp. Necker, 1967 ; 11. *Garsenstein M., Pollak V. E., Kark R. M. :* New Engll J. Med., 1962, 267, 165 ; 12. *Hamburger J., Richet G., Crosnier J., Funck-Brentano J-1, et. coll. :* Néphrologie. Flammarion, 1966 ; 13. *Klemperer P .,Pollak A., Baehr G. :* JAMA, 1942, 119 ; 331 ; 14. *Klemperer P. :* Ann. int. Med., 1948, 38 ; 15. *Klemperer P. :* Bull. New York, Acad. Sci., 1952, 28, 204 ; 16. *Mănescu N. :* Teză de doctorat, I.M.F., Timișoara, 1970 ; 17. *McLachlan M. J. :* Ann. Int. Med., 1965, 62, 425 ; 18. *McCreight W., Montgomery H. :* Arch. Derm., Syph.,

1950, 6, 1 ; 19. *Maher J.,Schreiner G.* : Arch. int. Med., 1970, 125, 293 ; 20. *Méry J., Sraer J.-D.* : Rev. Méd., 1971, 1, 27 ; 21. *Méry J.-Ph., Kreis K., De Montera H.* : J. d'Urologie et Néphr., 1968, 12, 1 028 ; 22. *Morel-Maroger L., Méry J.* : 5th ann. meet. Scheveningen Netherlands, april, 1971 ; 23. *Muhin N. A. și colab.* : Bul. Infor. (CDM), 1970, 10, 988 ; 24. *O Leary P. A.* : Arch. Derm. Syph., 1951, 63, 29 ; 25. *Pollak V., Pirani C. L., Schwartz F. D.* : Lab. Clin. Med., 1964, 63, 537 ; 26. *Pollak E. V., Pirani C., Muehrcke R.* : Clin. Res. Proc., 1959, 7, 285 ; 27. *Pollak V. E., Pirani C. L.* : in Dubois E. L. McGraw-Hill, 1966 ; 28. *Pollak V. E.* : New Engl. J. Med., 1964, 271, 165 ; 29. *Popescu E.* : Teză de doctorat, I.M.F., București, 1970 ; 30. *Reubi F.* : Néphrologie Clinique., Masson C-ie, 1963 ; 31. *Report to the Medical Reasearch Council* by the collagen Diseases : Brit. Med. J., 1961, 2, 915 ; 32. *Ropes M. W.* : Medicine, 1964, 43, 387 ; 33. *Robinson W. D.* : Arthritis and Rheumatism, 1962, 5, 521 ; 34. *Shearn M. A., Pirofsky B.* : Arch. int. Med., 1950, 90, 790 ; 35. *Soffer L. J., Bader R.* : JAMA, 1950, 149, 1 000 ; 36. *Sraer J. D., Beaufils D.* : Vie Médicale, 1972/4, 1 465 ; 37. *Tudose N.* : Teză doctorat, I.M.F. Cluj, 1966 ; 38. *Ursea N.* : Glomerulonefritele. Edit. Medicală, București, 1969 ; 39. *Wilson C. B., Dixon J. F.* : Immunol., 1970, 105, 279 ; 40. *Wilson R. M., Maher J.-F., Schreiner G.* : Arch. int. Med., 1963, 111, 429 ; 41.*Zech P., Blanc-Brunat C.* : Rev. Prat. (Paris), 1970, 20, 3 353.

8. GLOMERULONEFROZA AMILOIDICĂ

(Nefroza amiloidică ; rinichiul amiloid ; amiloidoza glomerulară)

Amiloidoza este o dereglare a metabolismului proteinelor ce apare de obicei în urma bolilor supurative cronice, cum ar fi tuberculoza pulmonară și extra-pulmonară, supurațiile cronice netuberculoase (abcese pulmonare cronice, bronșiectazii, pleurezii purulente, bronșite cronice, infecții urinare cronice, osteomielite, otite și sinuzite cronice), în reumatismele inflamatorii (poliartrita reumatoidă și spondilartrita), în unele neoplasme viscerale (digestive, renale, glandulare), în hemopatiile maligne (leucoze, boala Hodgkin, mielomul multiplu), rectocolita hemoragică și maladia lui Crohn, în colagenoze, sifilis, micoze și parazitoze.

În afară de această *amiloidoză secundară* unor afecțiuni organice sau de sistem, se mai întîlnește și o *amiloidoză primitivă*, în care nu se poate depista nici una din bolile de mai sus sau vreo altă cauză declanșatoare. Aceste amiloidoze apar la persoanele tinere. Astfel, există în acest grup, amiloidozele familiale din cursul unor

boli ereditare cu transmisie autosomală de tip recesiv (boala periodică) sau dominant în sindromul Muckel Wells (caracterizat prin surditate, urticarie și febră). Din punct de vedere topografic, amiloidoza poate fi *parenchimatoasă* fiind localizată în diferite organe, care în ordine descrescîndă sînt : splina, rinichiul, glandele suprarenale, ficatul, ganglionii limfatici, pancreasul și prostata, și *amiloidoza sistematizată* cu localizare electivă la nivelul pielii, mușchilor și sistemului nervos periferic.

Rinichii constituie o localizare frecventă a amiloidozei și nu numai a amiloidozei secundare (cum se credea altă dată), ci și a celei primitive (15) (20) (53) (54) (63), și cercetările lui Symmers (cit. 37) arată participarea rinichiului în 35% din amiloidozele cu etiologie necunoscută. Se consideră astăzi, că nefropatia amiloidică reprezintă primul loc în cadrul sindroamelor nefrotice secundare, în medie 25%, iar după Mériel și colaboratorii (26), chiar în 50%. Ea se întîlnește aproape întotdeauna la adulți, ceva mai mult la bărbați decît la femei, avînd o frecvență maximă între 40—50 ani.

Anatomie patologică

Leziunile morfologice ale glomerulonefrozei amiloidice sînt determinate de existența depozitelor extracelulare de amiloid la nivelul glomerulilor, tubilor, arteriolelor și a fibrelor conjunctive interstițiale. Macroscopic, rinichii sînt voluminoși, de consistență fermă și la secționare prezintă un aspect gălbui ; corticala apare colorată galben-cenușiu. Mult mai rar, suprafața lor este brăzdată de șanțuri. La examenul microscopic se observă că leziunile principale sînt localizate la nivelul glomerulilor. În perioada de debut, ansele periferice sînt normale, majoritatea depozitelor fiind situate în regiunile intercapilare. Ulterior, apar depozite segmentare localizate sub endoteliul capilarelor glomerulare, care păstrează un aspect morfologic normal. În arteriolele aferente și eferente, amiloidul se depune în grosimea pereților, îngustîndu-le lumenul. Aceleași aspecte pot fi observate la nivelul arterelor interlobulare și arcuate, în care media este infiltrată. În general, atingerea vasculară se asociază cu cea glomerulară. Depozite amiloide se observă și la nivelul tubilor proximali, precum și în țesutul interstițial (10) (16) (22). Microscopia electronică pune în evidență ultrastructura substanței amiloide, care se caracterizează prin fibrile foarte fine dispuse într-un fascicol discret. Fibrilele au un diametru de 50—100 Å. Fibrilele nu sînt omogene, ci sub formă de granule neregulat repartizate. Această ultrastructură este păstrată, oricare ar fi topografia sau abundența depozitelor. La nivelul membranei bazale,

amiloidul se prezintă sub formă fibrilară. Leziunile foarte evoluate invadează difuz tot glomerulul, care ajunge să fie ocupat cu o serie de formațiuni speciale, de formă rotundă „șterse cu guma", ce obstruează și comprimă capilarele, determinînd în final, dispariția treptată a tuturor structurilor celulare. Fig. 22, Fig. 23.

Celulele epiteliale prezintă lezionări nespecifice : citoplasma este neregulat condensată și cu numeroase vacuole, iar pediceliile sînt aplatizate. Microscopia electronică mai pune în evidență substanța amiloidă în zona subendotelială a arteriolelor la nivelul mediei. La nivelul tubilor, depozitele de amiloid se acumulează între membrana bazală și epiteliul tubular. Pentru punerea în evidență a amiloidului este necesară utilizarea coloranților specifici cum ar fi : roșul de Congo (completat cu un examen la lumina polarizată), cristal violet sau thioflavina T.

Simptomatologie

Tabloul clasic al amiloidozei secundare corespunde apariției unui sindrom nefrotic la un individ, care prezintă în antecedente o afecțiune susceptibilă de a dezvolta o substanță amiloidă. Bolnavul cu glomerulonefroză amiloidică este palid, cașectic și cu edeme foarte voluminoase, diaree și hepatosplenomegalie. Simptomul cel mai precoce este proteinuria, care atinge procente foarte ridicate, oscilînd între 4—10 g/24 ore și excepțional 20—30 g/24 ore. Proteinuria variază cantitativ și calitativ de la o zi la alta. În general, sînt eliminate serinele. Edemele sînt moderate, palide, moi, mai accentuate în părțile declive ale corpului și ușor reductibile după regimul desodat.

Spre deosebire de glomerulonefroza lipoidică, în această nefropatie se observă o poliurie ce depășește 2—3 litri/zi și care se reduce numai în perioadele de constituire a edemului, devenind o veritabilă oligurie. Mai pot fi observate creșteri moderate ale tensiunii arteriale (în formele nefritice), hepatosplenomegalie, diaree rezistentă la orice terapeutică și fenomene de insuficiență cardiacă.

Sindromul umoral evidențiază modificările protido-lipidice caracteristice acestui sindrom. Astfel, se întîlnește o hipoproteinemie cu hiposerinemie și inversarea raportului serine/globuline (normal 1,6—1,8). Electroforeza evidențiază o creștere a α 2-globulinelor și a β-globulinelor. Raportul α 2-globuline/β-globuline este crescut. Sînt crescute de asemenea fibrinogenul, proteina C-reactivă și glicoproteinele. Creșterea glicoproteinelor (hexozaminelor) este determinată de prezența în cantități sporite a seromucoizilor α 1 și α 2, constituenții principali ai haptoglobinei. În pofida disproteinemiei,

valorile complementului sînt normale, iar testul de fixare cu latex negativ (13) (84). Jahnke și Scholten (40) au pus în evidență și prezența macroglobulinelor.

În ceea ce privește lipidele, în general, există o hiperlipemie cu hipercolesterolemie și o scădere a raportului lecitine/colesterol. Lipidograma se caracterizează prin creșterea predominantă a fracțiunii β-rapide (în glomerulonefroza lipoidică există o creștere a fracțiunii β-ultrarapide). Se mai remarcă o anemie moderată și hipocalcemie. În afară de cazurile de insuficiență renală cronică, în această boală, ureea și azotul restant sînt normale. În urină, apare o proteinurie moderată sau intensă, caracterizată, în unele cazuri, printr-o globulinurie ce depășește albuminuria. Acest fenomen diferențiază acest gen de glomerulonefroză de celelalte sindroame nefrotice (89). Sedimentul urinar este foarte discret modificat, îmbrăcînd după Milliez și colaboratorii (49) o „formulă citologică moartă". În sediment pot fi observați rari cilindri hialini și leucocite. De obicei lipsesc hematiile și cilindrii granuloși în afară de cazurile cînd apar fenomene nefritice. În cele mai multe cazuri, chiar necomplicate, hematuria depășește 10 000 elemente/minut, iar leucocituria 10 000—100 000/mn. În numeroase cazuri, funcțiile renale pot fi alterate. Astfel, fluxul plasmatic renal redus, și în mai mică măsură, filtrația glomerulară, ceea ce determină o scădere importantă a fracției de filtrare, însă nu în aceeași măsură ca în glomerulonefrite. Se remarcă de asemenea o scădere precoce a funcției de concentrare și de diluție a rinichiului (11).

Diagnostic

Substratul amiloidic al unei nefropatii poate fi determinat pe baza criteriilor etiologice, clinice, biologice și histologice (19). Originea amiloidică a unei nefropatii poate fi sugerată de prezența în antecedente a unor boli cronice care se pot însoți de amiloză, precum și a eventualelor cazuri familiale. Descoperirea unei localizări viscerale și prezența unei glomerulonefroze la bolnavi care n-au avut în antecedente suferințe renale, reprezintă elemente importante pentru suspectarea unei glomerulonefroze amiloidice.

După aceste investigații și precizarea diagnosticului de sindrom nefrotic, glomerulonefroza trebuie diferențiată de alte nefropatii însoțite de sindrom nefrotic cum ar fi : *glomeruloscleroza diabetică, glomerulonefroza membranoasă, lobulară* și cu *proliferare predominant extra-capilară, nefropatia din periarterita nodoasă*, de *glomerulita lupică*, și *sindromul nefrotic din glomerulonefrita difuză cronică*. Diagnosticul de certitudine al originii amiloidice îl oferă

numai metodele de punere în evidenţă a acestei substanţe şi examenul histologic pe fragmente recoltate prin puncţie-biopsie renală. Proba cu roş de Congo (proba Bennhold-Paunz) a fost considerată în trecut ca specifică amiloidozei. Ea se bazează pe faptul că amiloidul fixează acest colorant după introducerea lui în sîngele circulant, determinînd dispariţia sa din circulaţie (74). Proba este superioară altor metode bazate pe capacitatea amiloidului de a fixa unele substanţe, cum ar fi : albastrul Evans, albastru de metilen, albastru de Chicago. Proba cu roş de Congo constă din injectarea intravenoasă cîte 0,2 ml din soluţia 0,6% pentru fiecare kilocorp, urmărindu-se dispariţia colorantului din sînge în 30—60—90 de minute. În condiţii normale, dispare din colorantul injectat după o oră 15—35%. Proba este pozitivă cînd după o oră, dispare 80% din substanţă şi interpretabilă după dispariţia unei proporţii de 60—80%. Din cauza rezultatelor fals-pozitive, proba lui Bennhold-Paunz, nu are caracterul patognomonic care i-a fost atribuit iniţial. Datele histologice aduc elemente de certitudine în ceea ce priveşte diagnosticul. Astfel, la examenul microscopic, depozitele de amiloid din cauza proprietăţilor lor metacromatice apar de culoare roş-violet în coloraţiile cu violet de Paris, cristal-violet sau violet de metil 6-B, birefringenţi la lumina colorată în cazul tratării cu roş de Congo şi albastru intens după tioflavina T. La microscopia electronică pot fi puse în evidenţă fibrilele de amiloid cu o grosime de 25 Ä, separate printr-un spaţiu egal şi cu o periodicitate granulară de 40 Ä. În cazul cînd biopsia renală nu se poate efectua, există posibilitatea examinării histologice a unui fragment de organ sau de ţesut uşor accesibil şi care, în mod obişnuit, poate fi invadat de amiloid : biopsie rectală, hepatică, mucoasa gingivală (89). Cînd se prelevează mucoasa rectală se vor aborda ţesuturile profunde deoarece amiloidul are preferinţă pentru pereţii arteriolei submucoase.

Evoluţie şi prognostic

Glomerulonefroza amiloidică are un mers progresiv însă greu de precizat, datorită multiplilor factori agravanţi care pot interveni în cursul desfăşurării bolii. Evoluţia poate fi accelerată de diferiţi factori toxici, infecţioşi, traumatici, de intervenţiile chirurgicale şi chiar de corticoterapie (48) (89). Cînd nu intervin asemenea circumstanţe agravante, mersul bolii este lent şi progresiv spre insuficienţă renală şi deces. Insuficienţa renală se datoreşte procesului de scleroză renală ce apare în toate cazurile cu evoluţia îndelungată.

Durata şi modul de evoluţie depind de afecţiunea care a determinat apariţia amiloidului. De obicei, ameliorarea sau vindecarea acestor boli pot influenţa şi evoluţia nefropatiei. În alte cazuri, cum ar fi de exemplu o tuberculoză pulmonară vindecată, un abces pulmonar vindecat, nu pot opri procesul renal care-şi continuă evoluţia sa mai departe spre insuficienţă renală. Şi în cazurile în care se produce o remisie clinică, proteinuria rămîne mai departe. În formele primitive, în care nu există un tratament al bolii de fond, evoluţia se face inexorabil spre moarte prin insuficienţă renală. În general, formele primitive au o evoluţie mai rapidă. Totuşi, Potvliege şi colaboratorii (65) citează un asemenea caz în care evoluţia a fost de 11 ani. În amilozele secundare, evoluţia depinde de boala de fond (luni sau ani). Ea este deosebit de rapidă în tumorile maligne. Prognosticul este grav. Oarecare speranţe pot fi abordate în nefropatiile din amiloidoza secundară (supuraţii), în care un tratament precoce şi eficace poate, în unele cazuri, realiza o vindecare completă şi a leziunilor renale.

Tratament

În glomerulonefroza amiloidică singurul tratament capabil să împiedice apariţia bolii este cel preventiv. El constă din eradicarea tuturor focarelor supurative şi tratamentul precoce şi efectiv al tuturor afecţiunilor capabile a determina apariţia amilozei. După afectarea rinichiului, cursul evoluţiei glomerulonefrozei nu poate fi decît foarte puţin influenţat de terapeuticele majore întrebuinţate în alte nefropatii, cum ar fi corticoterapia şi substanţele imunodepresoare. Din cauza riscului de agravare a suferinţei renale, atît glicocorticoizii cît şi substanţele citostatice şi imunodepresive sînt formal contraindicate.

Din această cauză, tratamentul se limitează la măsuri simptomatice ca şi cele întrebuinţate în nefropatiile glomerulare. Astfel, regimul va fi normoprotidic şi hiposodat, iar în prezenţa edemelor, se vor administra saluretice şi eventual perfuzii intravenoase de proteine serice. În caz de infecţii, vor fi administrate antibiotice fără toxicitate asupra rinichiului. Este necesară prudenţă în cazul amiloidozei produsă de hemopatiile maligne, în aplicarea radioterapiei şi a medicaţiei citostatice. Intervenţiile chirurgicale pot determina agravarea bolii, însă în caz de maximă urgenţă se va recurge şi la această terapeutică.

9. GLOMERULOSCLEROZA DIABETICĂ

(Glomeruloscleroza intercapilară a lui Kimmelstiel-Wilson)

Glomeruloscleroza diabetică, descrisă de Kimmelstiel și Wilson în 1936, reprezintă una dintre cele 4 afecțiuni renale determinate de către diabetul zaharat. După cum se știe, în afară de această afecțiune, diabetul mai poate fi cauza *nefroangiosclerozei*, a unei *pielonefrite cronice* sau a unei *necroze papilare*. Cei mai mulți autori consideră glomeruloscleroza ca o adevărată nefropatie diabetică ; celelalte nu sînt decît consecințe ale maladiei metabolice generale pe care o reprezintă diabetul. Ele pot deveni semnificative, mai ales în coma diabetică (21). Frecvența glomerulopatiei diabetice este foarte importantă și într-un procent de 10—20% din totalul diabeticilor ce depășesc 10—15 ani de evoluție, se întîlnește această afecțiune. Autorii care-și bazează statistica lor pe datele de autopsie arată că această afecțiune atinge 20—40% din cazuri. Datele sînt însă discordante, în timp ce Allen (2) găsește un procent de 33%, Rogers și Robbins (68) în 29%, iar alții, printre care Marble și colaboratorii (55) ajung pînă la cifra de 63%.

Anatomie patologică

Din punct de vedere histologic, leziunile glomerulare pot îmbrăca două tipuri esențiale (89) :

a) *Leziunea difuză* este cea mai frecvent întîlnită. Ea interesează totalitatea glomerulilor și se caracterizează printr-o creștere a substanței mezangiale a țesutului intercapilar cu aspect eosinofilic și PAS pozitiv (10) (75). Leziunile pot fi discrete și nu se întovărășesc de nici un fel de remaniere a pereților capilarelor glomerulare. Mai tîrziu, într-o fază mai avansată, se poate observa o îngroșare regulată a membranei bazale. (Fig. 24).

b) *Leziunea nodulară* se prezintă ca o plajă rotunjită, omogenă, eosinofilă, situată la periferia unui lobul, care este adesea înconjurată de o ansă capilară dilatată cu aspect pseudoanevrismal. În același glomerul, pot exista unul sau mai mulți noduli. În centrul nodulului, nu se găsesc elemente celulare, ci numai la periferie. Nodulii sînt formați din lipide și mucopolizaharide, iar impregnația argentică arată o organizare lamelară în sînul lor. Membrana bazală a capilarelor glomerulare care înconjoară nodulii poate fi normală sau îngroșată. În fazele avansate, se observă o hialinizare a glomerulilor. Mai pot fi observate la nivelul glomerulilor, leziuni exsudative, mai ales pe fața internă a membranei bazale. Ele sînt mai frecvente în cazurile severe, întovărășindu-se de leziuni vasculare importante. Se mai pot pune, de asemenea, în evidență leziunile capsulare sub formă de mase rotunjite formate din substanță fibrinoidă pe fața internă a capsulei lui Bowman (6) (44). (Fig. 25).

Microscopia electronică demonstrează că leziunile esențiale se datoresc unei creșteri a substanței mezangiale a țesutului intercapilar. Ea apare la începutul diabetului. Nodulii lui Kimmelstiel-Wilson sînt formați prin creșterea substanței mezangiale (ce apare ca leziune difuză în microscopia optică). Acești noduli și proliferarea discretă a celulelor axiale caracterizează nefropatia glomerulară diabetică.

În afară de leziunile glomerulare, se produc și alterări morfologice vasculare (hializarea subendotelială a arteriolelor aferente și eferente), țesutul interstițial este fibrozat și prezintă o reacție inflamatorie limfo-plasmocitară importantă, iar tubii proximali prezintă o îngroșare a vitroasei și o vacuolizare a celulelor epiteliale ale tubului proximal, cu incluzii lipidice (39).

Patogenie

Patogeneza glomerulosclerozei diabetice ridică și astăzi numeroase probleme. Părăsind vechea ipoteză a lui Spühler (76) și Zollinger, care admitea că în patogenia bolii un rol deosebit l-ar juca factorii infecțioși și metabolici (76), Friedenwald (30) sugerează ideea că mecanismul intim care duce la scleroza glomerulului în diabet ar fi similar cu acela întîlnit în retinopatia diabetică. Pentru justificarea acestei afirmații el aduce argumentul că în ambele afecțiuni se întîlnește prezența unor microanevrisme și depozite hialine. Trebuie de subliniat că aceste tulburări sînt mai frecvent observate în formele de diabet rău echilibrate. Numeroase studii clinice printre care cele ale lui Keiding și colaboratorii (42) (43) și alții, arată că la bolnavii bine echilibrați, nefropatia este cu totul excepțional întîlnită, în timp ce la cei rău echilibrați, procentajul îmbolnăvirilor poate crește pînă la 28%. Datele de mai sus coroborează cu cele ale lui Reubi (67).

Plecînd de la faptul că apariția unei insuficiențe hipofizare poate ameliora diabetul și retinopatia, Poulsen (64) și ulterior Kinsell (46), cred că dezvoltarea complicațiilor vasculare ale diabetului s-ar datora unei hiperfuncții a lobului anterior al hipofizei. Perturbările metabolice din cursul diabetului revin din nou pe primul plan în explicarea apariției depozitelor hialine glomerulare

specifice nefropatiei diabetice (60). În acest sens, au fost incriminate creşterea polizaharidelor legate de proteine şi a glucozaminei (9) (58), a unei fracţii lipoprotidice şi a alfa-globulinelor (79).

Fiziopatologie

Modificările morfologice reprezentate de hialinizarea arteriolelor aferente şi obliterarea progresivă a anselor glomerulare determină diminuarea fluxului sanguin renal şi implicit, a filtraţiei glomerulare. Aceste diminuări ale parametrilor funcţionali renali duc cu timpul la apariţia unei insuficienţe renale şi uremie. Lezionările de la nivelul membranei bazale, pe de altă parte, duc la pierderi importante de proteine favorizînd apariţia sindromului nefrotic. Numai rare ori, se pot observa hematurii (din cauza absenţei fenomenelor inflamatorii). La bolnavii la care leziunile glomerulare sînt limitate şi reprezentate numai de zone de noduli hialini izolaţi, nu se observă nici un fel de tulburări clinice sau funcţionale renale.

Simptomatologie

Tabloul clinico-umoral complet al glomerulosclerozei diabetice nu se întîlneşte decît rareori (35), acesta apărînd în cursul evoluţiei maladiei. De fapt, numai în aceste circumstanţe, se poate vorbi de sindromul lui Kimmelstiel-Wilson ; în celelalte, doar de glomeruloscleroză diabetică. Cele mai importante simptome clinico-biologice ale bolii sînt :

a) *PROTEINURIA* este prezentă la majoritatea bolnavilor (98% după Dimitriu şi Beroniade (21)). Ea variază între extremele de 4—5 g/24 ore în cazurile obişnuite şi între 15—40 g/24 ore, în cazurile tipice de sindrom Kimmelstiel-Wilson. Creşte odată cu vîrsta şi cu intensitatea leziunilor glomerulare.

b) *RETINOPATIA DIABETICĂ* este ca şi proteinuria un simptom constant şi precoce, care demonstrează interesarea concomitentă a sistemului vascular al celor două regiuni din organism.

c) *HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ* este prezentă în circa 70% din cazuri, fiind mai frecvent întîlnită la vîrstnici. După cum afirmă Bell (74), hipertensiunea arterială poate fi întîlnită la 61,8% din diabeticii, care nu prezintă concomitent leziuni renale.

d) *SEDIMENTUL URINAR* pune în evidenţă numai rareori prezenţa hematiilor şi mai frecvent a cilindruriei şi a corpilor birefringenţi. Leucocituria şi celulele Sternheimer-Malbin sînt frecvent întîlnite datorită infecţiilor urinare, care întovărăşesc de obicei diabetul.

e) *SINDROMUL NEFROTIC* este prezent numai la unii bolnavi. Edemele şi oliguria sînt mai puţin importante ca în celelalte nefropatii. Anomaliile proteinelor plasmatice sînt destul de minore, în timp ce cele lipidice sînt mult mai accentuate. Se remarcă modificări ale diurezei datorită sindromului nefrotic sau deshidratării ceto-acidozice (oligurie), insuficienţei renale (poliurie moderată cu hipostenurie la început, apoi şi oligurie) şi deseori, poliurii importante determinate de diurezele osmotice produse de glicozuriile accentuate.

f) *EXAMENUL SÎNGELUI* pune în evidenţă o anemie normo şi hipocromă, o creştere a ureei peste 0,50 g‰, o hipoproteinemie cu inversarea raportului serine/globuline, hiposerinemie şi o moderată hipocolesterolemie. Sînt crescute fracţiunile α 2 şi β-globuline.

g) *PROBELE FUNCŢIONALE RENALE* rămîn multă vreme normale, chiar şi în cazul existenţei unor lezionări renale patente. Ulterior, se instalează o insuficienţă renală progresivă şi rebelă la tratament. Evoluţia acestei insuficienţe depinde de caracterul nodular sau difuz al leziunilor renale. Diminuarea filtraţiei glomerulare atestă reducerea masei funcţionale renale şi reflectă discrepanţele existente între creşterile importante ale glicemiei şi valorile relativ reduse ale glicozuriei. Fluxul plasmatic renal urmează acelaşi aspect funcţional ca şi filtraţia glomerulară.

După cum remarcă şi o serie de autori (19), proba clasică de concentrare a urinei, în cazul glomerulosclerozei diabetice, poate induce în eroare, deoarece „capacitatea de concentrare a urinei poate fi aparent bună pînă la stadii relativ avansate de insuficienţă renală, dacă se omite efectuarea corecţiilor necesitate de prezenţa glicozuriei şi a proteinuriei". În multe cazuri, se observă o diminuare a concentraţiei reale a urinei, chiar şi în absenţa unei insuficienţe renale datorită unei diureze osmotice permanente. Pentru aceste motive, diabeticii pot pierde cantităţi mari de apă şi sare permanent şi mai ales, în cursul infecţiilor pielonefritice concomitente. Din cauza infecţiilor urinare şi a unor complicaţii specifice diabetului, la aceşti bolnavi, se întîlnesc modificări ale echilibrului acido-bazic (îndeosebi în acidoza diabetică).

Cele mai importante perturbări funcţionale renale se înregistrează în timpul agravării diabetului şi mai ales, în precomele şi comele diabetice. Din fericire, aceste perturbări funcţionale renale sînt reversibile şi numai cu totul excepţional ele se pot permanentiza, agravîndu-se şi cauzînd moartea bolnavilor. Ele se datoresc diminuării fluxului plasmatic renal şi tulburărilor hidro-electrolitice şi metabolice ce însoţesc diabetul cum ar fi : hipertonia plasmatică,

hiperkaliemia, hipocloremia, acidoza, deshidratarea celulară. Apare astfel, secundar o suferinţă complexă tubulară (nefroza osmotică), ce se traduce clinic printr-o oligo-anurie şi o retenţie azotată gravă.

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia glomerulosclerozei diabetice este progresivă. Durata ei este variabilă, însă majoritatea bolnavilor mor în primii 4—6 ani de la apariţia clinică a nefropatiei. După o perioadă de început caracterizată prin cîteva simptome clinice şi biologice, boala capătă un aspect specific evoluînd progresiv spre uremie. Frecventele complicaţii (hemoragii cerebrale şi retiniene, infarcte) viscerale grăbesc evoluţia şi de obicei, decesul survine prin insuficienţă cardio-renală, infarct sau apoplexie. După Bell (10), insuficienţa renală este cauză de moarte mai frecvent înainte de 50 ani, decît după această vîrstă (63% şi respectiv, 26% din cazuri).

Trebuie de subliniat faptul că instalarea nefropatiei şi îndeosebi a insuficienţei renale poate modifica tabloul clinic al diabetului. Se produce o discordanţă între glicozurie şi glicemie datorită creşterii glicozuriei (prin scăderea TmG) transformînd diabetul insular în forma mixtă nefro-insulară, sau prin scăderea pînă la dispariţia ei (prin scăderea filtraţiei glomerulare). Acest fenomen apare la bolnavii cu insuficienţă renală avansată la care nu există o scădere proporţională a TmG. Solomon (74) afirmă că aspectul de mai sus nu este specific glomerulosclerozei diabetice putînd fi întîlnit şi în alte nefropatii. În unele circumstanţe, instalarea nefropatiei produce o falsă ameliorare a diabetului prin scăderea glicemiei şi glicozuriei. Această ameliorare cu sens tranzitoriu a metabolismului glucidic se datoreşte disfuncţiei tubilor proximali, care în condiţii normale ar metaboliza mai intens insulina (23) (90). Prognosticul ar fi mai defavorabil în tipul de asociere proteinurie-glicozurie substitutiv (nu alternativ sau concomitent) (61). Vîrsta medie de 50 ani a bolnavilor cu complicaţii renale demonstrează gravitatea bolii şi prognosticul sever al acestei nefropatii.

Diagnostic

Deoarece nu totdeauna leziunile histologice se însoţesc de o simptomatologie bine definită, diagnosticul pozitiv al glomerulonefrozei diabetice este dificil. Semnele clinice şi biologice întîlnite deseori în cursul nefropatiei diabetice, cum ar fi proteinuria, hipertensiunea arterială, edemele etc., definesc existenţa unei nefropatii,

însă nu şi etiologia ei. Glomeruloscleroza poate fi sugerată de retinopatie, care este prezentă aproape totdeauna în sindromul lui Kimmelstiel-Wilson şi care apare precoce, înaintea altor semne de afectare renală. Certitudinea diagnosticului este dată însă numai de prezenţa leziunilor histologice pe fragmentele de rinichi prelevate prin puncţie-biopsie.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu alte nefropatii diabetice sau cu alte nefropatii, instalate la diabetici şi îndeosebi cu sindroamele nefrotice (67) :

a) *CU NEFROZA LIPODICĂ.* În această afecţiune, hipertensiunea arterială este discretă şi tranzitorie în timp ce în glomeruloscleroza diabetică, aceasta este unul dintre cele mai importante şi constante simptome. Modul de evoluţie a acestor două afecţiuni este diferit : în glomerulonefroza lipoidică, proteinuria este mai masivă chiar de la început, în timp ce în nefropatia diabetică, accentuarea se face progresiv. Chiar şi în ceea ce priveşte sindromul nefrotic, există diferenţe mari între aceste 2 afecţiuni, deoarece nefroza lipoidică prezintă un sindrom nefrotic tipic şi complet, în timp ce în nefropatia diabetică, acesta este abia schiţat şi creşterea α 2 şi β-globulinelor este foarte discretă, însă nu ca în glomeruloscleroză. Edemele din glomeruloscleroza diabetică reacţionează favorabil la diuretice, în timp ce în nefroza lipoidică, deseori sînt foarte importante. În sfîrşit, clearance-ul creatininei endogene şi a PAH-ului sînt diminuate în nefroza diabetică, în timp ce în nefroza lipoidică sînt normale sau uşor diminuate.

b) *CU GLOMERULONEFRITA LOBULARĂ,* afecţiune foarte apropiată simptomatologic de nefropatia diabetică. Aceasta se diferenţiază de cea din urmă prin creşteri mai moderate ale hipertensiunii arteriale, sindromul nefrotic apare mai precoce, iar simptomalogia lui mai evidentă.

c) *CU GLOMERULONEFROZA AMILOIDICĂ* poate fi diferenţiată prin efectuarea probei cu roşu de Congo şi puncţia biopsie renală. În ambele afecţiuni, pot exista în antecedente supuraţii cronice ; din această cauză, există dificultăţi în ceea ce priveşte diagnosticul diferenţial.

d) *CU GLOMERULITA LUPICĂ.* În afară de simptomele caracteristice bolii lupice (febră, eritem cutanat, leucopenie etc.), există diferenţe în ceea ce priveşte hipertensiunea arterială, care este mai marcată în glomeruloscleroza diabetică.

e) *GLOMERULOSCLEROZA DIABETICĂ* trebuie diferenţiată şi de alte nefropatii diabetice cum ar fi *pielonefrita cronică* şi *nefroangioscleroza diabetică.*

— *pielonefrita cronică diabetică* poate fi întîlnită la diabetici, *solitară* sau *asociată concomitent cu glomerulosclerozã*. Pielonefrita cronică nu determină decît rar o proteinurie masivă (în afară de necroza papilară) şi numai excepţional, edeme extinse. În plus, pielonefrita nu provoacă hipercolesterolemie, hipoproteinemie şi hiper α 2 şi β-globulinemie, ca în glomerulosclerozã. Asocierea unei glomeruloscleroze diabetice determină creşterea tensiunii arteriale la un bolnav cu pielonefrită.

— *nefroangioscleroza diabetică* poate fi confundată mai ales la bolnavii în vîrstă cu o glomerulosclerozã. Se ştie, dealtfel, că mulţi hipertensivi arterio-scleroşi, după vîrsta de 50 ani, pot prezenta un diabet moderat. Iată semnele care pledează pentru existenţa unei glomeruloscleroze : (Reubi) existenţa unor leziuni renale care sînt precedate timp de 5—10 ani de un diabet ; proteinurie contemporană cu hipertensiune arterială şi nu după mulţi ani de evoluţie hipertensivă, cum se întîmplă în nefroangiosclerozã ; prezenţa în sedimentul urinar, chiar cînd proteinuria nu este excesivă, a cristalilor birefringenţi ; creşterea în sînge a α 2-globulinelor ; şi, în fine, prezenţa unei retinopatii diabetice grave.

Tratament

Tratamentul glomerulosclerozei diabetice se rezumă la măsuri profilactice şi simptomatice. Pentru prevenirea unei glomeruloscleroze este necesară corectarea cît mai completă şi permanentă a diabetului atît prin regim alimentar cît şi prin medicamente hipoglicemiante. Sînt formal contraindicate imunodepresivele şi glicocorticoizii, chiar şi în formele însoţite de sindrom nefrotic patent. Pentru tratamentul edemelor se vor întrebuinţa în special aldactona şi acidul etacrinic, care nu accentuează tulburările de glicoreglare (19). După cum se ştie, în diabet, sindromul nefrotic are un prognostic defavorabil din cauza instalării relativ rapide a insuficienţei renale. Prezenţa insuficienţei renale diminuă eficienţa medicaţiei diuretice.

Glomerulosclerozele diabetice asociate cu infecţii urinare vor beneficia de o serie de medicamente active şi fără efecte secundare importante cum ar fi : acidul nalidixic, furadantoina, ampicilina, gentamicina şi cloramfenicolul. După instalarea insuficienţei renale, se produc o serie de perturbări biologice, care demonstrează influenţa nefropatiei asupra bolii care a cauzat-o. După cum s-a văzut, din cauza diminuării filtraţiei glomerulare, glicozuria scade în timp ce hiperglicemia rămîne la aceleaşi valori sau chiar creşte. Se poate observa, de asemenea, din aceleaşi cauze, o dispariţie a corpilor cetonici din urină, în pofida acido-cetozei plasmatice. Din această cauză,

în această fază, valorile glicemiei şi ale bicarbonatului plasmatic trebuiesc interpretate, luîndu-se în considerare gravitatea deficienţei renale. Datorită obstacolului capilar glomerular, hiperglicemia este deseori exagerată, iar rezerva alcalină este mult scăzută, din cauza acidozei metabolice renale. Aceste fapte au importanţă practică pentru că nesocotirea lor poate determina administrarea unor doze mari de insulină susceptibile de a induce come hipoglicemice profunde. Datorită insuficienţei tubulare, distrucţia insulinei este redusă la nivelul rinichiului şi din aceste motive, dozele de insulină trebuiesc diminuate proporţional. Se observă deseori, că doze foarte mici de insulină (10—30 unităţi) pot readuce la normal hiperglicemii importante de 4—5 g‰ (19). Pentru a preîntîmpina asemenea accidente, se recomandă păstrarea unei hiperglicemii de siguranţă (la valori de 1,30—1,60 g‰ în scopul de a evita apariţia unor hipoglicemii profunde şi de durată ce sînt foarte periculoase, mai ales la bolnavii diabetici cu arteriopatie generalizată, la care pot determina encefalopatie şi accidente vasculare grave. În cazul întrebuinţării sulfamidelor hipoglicemiante, se va prefera tolbutamida (diabetamid, rastinon, butamid etc.), care se elimină în mică măsură prin rinichi.

Un alt aspect terapeutic dificil în nefropatiile diabetice îl oferă prescripţia regimului diabetic la bolnavii care prezintă concomitent şi insuficienţă renală cronică. Prezenţa diabetului implică o restricţie a glucidelor şi lipidelor, iar a insuficienţei renale pe cea a proteinelor. În practică, în absenţa obezităţii, se permite o raţie calorică suficientă recurgîndu-se la aport glucidic larg de aproximativ 200—300 g/24 ore şi doze corespunzătoare de insulină. În acelaşi timp, cînd ureea rămîne sub cifra de 1 g‰, se va permite administrarea de 0,75-1 g/kilocorp proteine/zi, iar la valori mai mari ale azotemiei de 0,5—0,75 g/kilocorp/zi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

(Glomerulonefroza amiloidică şi glomeruloscleroza diabetică)

1. *Aebi H., Wütterich F. :* Helv. med. Acta, 1953, 20, 502 ; *Allen A. V. C. :* The kidney Grune and Stratton, 1951 ; 3. *Allen A. C. :* The kidney. 2nd ed. Grune and Stratton, 1962 ; 4. *Allen A. C. :* Am. J. Med., 1955, 1, 277 ; 5. *Arbock K. :* Klin. Wschr., 1959, 4, 23 ; 6. *Barrie H., Askenazy C., Smith G. :* Canad. med. ass. J., 1952, 66, 428; 7. *Bariéty J., Druet Pg., Lagrue G. :* Rev. Prat., 1970, 22, 3 387 ; 8. *Bastai P., Crepet M. :* Min. nefrol., 1954, 1, 1 ; 9. *Berkman J., Rifkin H., Ross G. :* L. Clin. Invest., 1953, 32, 15 ; 10. *Bell E. T. :* Renal Disease. Lea and Febiger, 1950 ; 11. *Beroniade V. :* Teză

de doctorat, I.M.F. Buc., 1960 ; 12. *Brucken I.* : Viața Med., 1963, 10, 975 ; 13. *Calkins E., Cohen A., Larsen B.* : Ann. N. Y., Acad. Sci., 1960, 86, 1 033 ; 14. *Chasis H., Goldring W., Baldwin S. D.* : Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 1949, 71, 565 ; 15. *Conté M., Welti J., Ristelhueber J.* : Bull. Mém., Soc. Méd. Hôp., Paris, 1958, 275 ; 16. *Cohen A., Clakins E.* : Artr. and. Rheumat., 1959, 2, 70 ; 17. *Conn H., Conn R.* : Current Therapy, W. B. Saunders, 1969 ; 18. *Conté J.* : Thèse de médecine. Toulouse, 1966 ; 19. *Costică I. I.* : Boli renale bilaterale. Edit. Med., Buc., 1972 ; 20. *Dillon J., Evans L.* : Inn. Int., Med., 1942, 17, 722 ; 21. *Dimitriu C.C., Beroniade V.* : Nefrologie. Edit. Medicală, 1963 ; 22. *Ducrot H., Habib R., Slama R., Montera H.* : J. Urol. Néphrol., 1958, 64, 515 ; 23. *Elgee N., Williams R., Lee N.* : J. Clin Invest., 1954, 33, 1 282 ; 24. *Farnsworth S.* : Proc. Irst. Clin. ACTH Conf., Philadelphia, 1950 ; 25. *Fraquar M., Vernier R., Good R.* : Schweiz. Med. Wschr., 1957, 501 ; 26. *Fanconi G., Wallgren A.* : Pediatria. Edit. Med., Buc., 1965 ; 27. *Fanconi F., Konsmine C., Frischknecht W.* : Helv. paed. Acta, 1951, 6. 198 ; 28. *Fellers F.* : Am. J. Dis. Child., 1959, 98, 669 ; 29. *Fontana V., Spain W., Desauchts A.* : N. Y., J. Med., 1956, 56, 32907 ; 30. *Friedenwald J.*: JAMA, 1952, 150, 969 ; 31. *Fries D., Brunat N., Francois B., Trager J.* : J. Urol. Nephr., 1965, 71, 714 ; 32. *Govaerts P.* : Le fonctionnement du rein malade., Masson, 1936 ; 33. *Govaerts P., Cordier R.* : Bull. Acad. Roy, Med., Belge, 1928, 510 ; 34. *Govaerts P., Lambert P.* : J. d'urol., 1953, 59, 693 ; 35. *Hatch F., Watt M., and cow.* : Am. J. Med., 1961, 31, 216 ; 36. *Hamburger J., Crosnier J. et coll.* : Néphrologie, Flammarion, Paris, 1966 ; 37. *Hamburger J., Crosnier J. et coll,* idem pag. 347 ; 38. *Hardwicke J., Blainley J. and. cow.* : Proc. 3rd Int. Congr. Nephr., vol. 3, 1967 ; 39. *Heptinstal R.* : Pathology of the kidney. Churchill, 1966 ; 40. *Jahnke K., Schlolten W.* : Dsch. Arch. Klin. Med., 1953, 200, 821 ; 41. *Keitel H., Goodman H.* : JAMA, 1956, 161, 520 ; 42. *Keiding R., Mann G., Root H.* : Diabetes, 1952, 1, 435 ; 43. *Keiding R., Root H., Marble A.* : JAMA, 1952, 150, 964 ; 44. *Kimmelstiel P., Osawa G., Beres J.* : Am. J. Clin Path., 1966, 45, 21 ; 45. *Kinsell L., Lawrence L.* : Diabetes, 1954, 3, 358 ; 46. *Kinsell L.* : Diabetes, 1955, 4, 301 ; 47. *Küchmeister H.* : Arch. Kreislei-Forsch., 1954, 21, 339 ; 48. *Laroche Cl., Lagrue G.* : Urol. méd. chir., 1958, 64 ; 49. *Lagrue G., Bariety, Milliez P.* : Rev. Prat., 1967, 17, 1 877 ; 50. *Legrain M., Guédon J.* : Rapp. 24-ème, Congr. franc. méd., 1963, p. 310 ; 51. *Luetscher J., Deming Q.* : J. Clin. Invest., 1950, 29, 1 576 ; 52. *Lestina F., Freeman S., Wilson H.* : J. Lab. Clin. Med., 1953, 42, 918 ; 53. *Lindsay S.* : Am. J. Med., 1948, 4, 765 ; 54. *Lubarsch O.* : Virch. Arch., 1929, 271, 867 ; 55. *Marble A.* : J. Clin. Endocr., 1955, 15, 499 ; 56. *Mériel P. Traeger J. et coll.* : Rapp. 44-e congr. méd., 1963, p. 127 ; 57. *Lagrue G., Ducrot H., Hamburger J., Legrain M., Péquinot H.* : Presse med., 1964, 72, 2 785 ; 58. *Monhike G., Richter H.* : Z. Klin. Med., 1955, 153, 236 ; 59. *Muratidi I.* : Pediat. (Moscova), 1961, 2, 24 ; 60. *Pavel I.* : Diabetul. Edit. Med., Buc., 1955 ; 61. *Patel J.* : Indian J. Med. Sci., 1958, 12, 949 ; 62. *Pearl M., Burch R.* : Arch. Int. Med., 1963, 112 ; 63. *Petranyi G.* : Orv. Hetil., 1964, 105, 129 ; 64. *Poulsen J.* : Diabetes, 1953, 7 ; 65. *Potvliege P., Grégoire F., Malmendier C.* : J. d'urol., 1958, 64, 149 ; 66. *Poser G., Kluthe R., Adler P.* : Med. Klin., 1966, 61, 432 ; 67. *Reubi F.* : Néphrologie. 1961, Masson C-ie. ; 68. *Rogers J., Robbins S.* : Am. J. Med., 1952, 12, 688 ; 69. *Ross E.* : Proc. 3rd. Int., Congr. Nephrol Washington, 1966, vol. 3. Karger, 1967, p. 108.

10. GLOMERULONEFRITA DIN PURPURA REUMATOIDĂ

Purpura reumatoidă sau boala lui Schoenlein-Henoch este o afecțiune cu etiologie necunoscută, care pare că reprezintă un mod de reacție special la acțiunea iritativă a unor alergeni microbieni, alimentari și medicamentoși.

Boala survine mai ales la copil, cu o frecvență maximă între 2—5 ani. Nu este rară nici la adult. În ceea ce privește sexul, se constată o predominanță a sexului masculin ; astfel, Filastre și colaboratorii găsesc pe un lot de 28 bolnavi, 22 bărbați și numai 6 femei (11).

Leziunile histologice diseminate în organism se caracterizează printr-o atingere inflamatorie și necrotică a vaselor mici. Petele purpurice măsoară 1—5 mm în diametru, sînt ușor infiltrate, nu sînt însoțite de reacție eritematoasă inflamatorie și nu lasă cicatrice. În 20—25% din cazuri, purpura reprezintă singura manifestare a acestei maladii.

A doua manifestare a bolii este prinderea articulară, care se limitează la articulațiile genunchiului și tibiotarsiene. Se observă în circa 80% din cazuri. Articulațiile apar sub tensiune, sînt tumefiate și calde. În 40—50% din cazuri, se notează de asemenea și manifestări abdominale caracteristice sub formă de crampe intestinale însoțite de melenă și rareori, invaginație intestinală (9). În general, boala apare mai frecvent toamna și iarna. Frecvența atingerii renale variază după autori între 22—98% (1). În statistica lui Royer (19) ea este de 35%. Ea ar putea fi și mai ridicată, dacă biopsiile renale ar fi făcute sistematic la toți bolnavii (12). Cu o apariție uneori tardivă, dar de obicei contemporană manifestărilor cutanate, articulare și abdominale, nefropatia din purpura reumatoidă se manifestă prin hematurie macroscopică sau microscopică. În 2/3 din cazuri, se întîlnește concomitent și o proteinurie, iar la 25% din bolnavi, un sindrom nefrotic. De cele mai multe ori, acesta nu are decît o expresie biologică : hipoprotidemie și hiperlipemie. Uneori, acesta antrenează edeme importante. Interpretarea acestora din urmă nu este de loc ușoară dat fiind frecvența edemelor de tip alergic legate de purpura reumatoidă, mai ales la nivelul feței și a extremităților. Tensiunea arterială este de obicei normală în stadiul de debut. Ulterior, ea poate crește în cursul evoluției bolii. Funcțiile renale pot fi alterate, manifestîndu-se prin creșterea discretă a ureei în sînge, scăderea filtrației glomerulare și mai ales, diminuarea puterii de concentrare în hidropenie. Oliguria este numai rareori întîlnită ; ea apare numai în cazurile cu sindrom nefrotic important.

Histopatologie

Leziunile histologice care se întîlnesc cel mai frecvent în purpura reumatoidă constau dintr-o proliferare celulară extracapilară și din zone limitate de necroză sau de tromboză intracapilară situate la periferia glomerulului. Ele evoluează spre cicatrizare. După ani de zile, cicatricile apar sub forma unor zone hialinizate, goale de celule și care ocupă periferia lobului, fiind aderente la capsulă. Examenul prin imunofluorescență pune în evidență prezența depozitelor de IgA, IgG, β 1C-globulină și fibrinogen, cu topografie intracapilară și endomembranoasă.

Leziunile histologice de *glomerulonefrită segmentară și focală* se întîlnesc în 41% din cazuri (16). *Glomerulonefrita endocapilară difuză* se întîlnește în 5% din cazuri. Din punct de vedere morfologic leziunile se aseamănă cu cele observate în unele glomerulonefrite cu debut acut postinfecțios. În restul de 50% din cazuri, histopatologic se pune în evidență o *glomerulonefrită endo- și extracapilară,* unde, în afară de proliferare endocapilară difuză la toți glomerulii, se observă o proliferare extracapilară sau epitelială de intensitate și difuziune variabilă. După Mathieu și Habib (16) se descriu trei tipuri de asemenea leziuni :

a) *În tipul I (23% din cazuri),* reacția epitelială este limitată. Astfel, într-un număr mare de glomeruli se găsește un segment fibros, care produce sinechii cu o parte mai mult sau mai puțin importantă a capsulei Bowman. Această leziune este foarte vecină cu leziunea segmentară și focală, însă aici este vorba de o proliferare endocapilară difuză la toți glomerulii.

b) *În tipul II (20% din cazuri),* se observă aspecte lezionale variate : glomerulită proliferativă, glomerulită segmentară, semilune epiteliale și glomeruli fibroși. (Fig. 26).

c) *În tipul III (7% din cazuri),* în afară de proliferare endocapilară mai există și una extracapilară difuză a semilunelor epiteliale, care umplu complet spațiul interflocuo-capsular (fig. 27).

În 0,6% din cazuri poate fi observată o *glomerulonefrită membrano-proliferativă* ce îmbracă aspectul unor glomerulite cu debut post-infecțios.

Evoluție și prognostic

Lezionarea renală se produce cel mai frecvent în cursul unui singur puseu sau după mai multe pusee regrupate, într-un interval de cîteva săptămîni. Mult mai rar, pusee ulterioare întîrziate pot apare

în cursul primelor luni, în maximum 1 an. Ele modifică profilul clinic al bolii. Evoluția poate fi urmărită prin măsurarea proteinuriei, a puterii de concentrație a rinichiului în hidropenie și prin determinarea tensiunii arteriale. Pot fi deosebite mai multe tipuri evolutive.

În cele mai multe cazuri, cînd simptomatologia se limitează la hematurie și proteinurie moderate, evoluția este în general favorabilă. Hematuria dispare în cîteva săptămîni și proteinuria, care de obicei durează mai mult, în cîteva luni. Aceste cazuri corespund din punct de vedere histologic, glomerulonefritei focale și segmentare, glomerulonefritei endocapilare sau endo și extracapilare de tip I. Spre deosebire de acestea, unele glomerulonefrite din cursul purpurei reumatoide, au o evoluție malignă. Astfel, sindromul nefrotic, care întovărășește constant afecțiunea, se agravează sau persistă și cu timpul se instalează o hipertensiune arterială chiar și la indivizii unde aceasta lipsea. Funcțiile renale se degradează rapid. În aceste condiții, moartea survine în cîteva luni sub aspectul unei insuficiențe cardio-pulmonare acute, de natură rău precizată, însă care seamănă perfect cu tabloul emboliei pulmonare. Această evoluție aparține de obicei aspectului lezional de glomerulonefrită endo- și extracapilară de tip III.

Între aceste două extreme evolutive, se situează cazurile însoțite de un sindrom nefrotic, care au un mers imprevizibil. În aceste cazuri, numai biopsia renală poate preciza diagnosticul și evoluția. Există corelații strînse între aspectul lezional al afecțiunii și evoluția ei. Astfel, glomerulonefritele endocapilare difuze, glomerulitele segmentare și focale și glomerulonefritele endo și extracapilare de tipul I se vindecă în majoritatea cazurilor. Glomerulonefritele endo și extracapilare au o evoluție aproape întotdeauna mortală, iar cele de tipul II un comportament evolutiv, aproape totdeauna rezervat.

EXAMENELE DE LABORATOR sînt utile pentru diagnostic, mai ales cînd simptomatologia bolii este săracă și neconcludentă. În majoritatea cazurilor, se remarcă o leucocitoză cu neutrofilie și hipergranularea leucocitelor. La bolnavii cu eriteme cutanate extreme, poate apare o eosinofilie moderată și chiar monocitoză și bazofilie. Trombocitopenia se observă numai inconstant. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este crescută. La bolnavii cu evoluție îndelungată se observă o creștere a globulinelor în ser, realizînd aspectul de „purpură hiperglobulinemică". Cînd atingerea renală este destul de importantă, ureea sanguină poate crește la valori moderat de ridicate. Deși factorii coagulării, ca și timpul de sîngerare sînt normali, totuși proba garoului este deseori pozitivă.

PROBLEMELE DE ETIOPATOGENEZĂ sînt neclare şi controversate. Vascularita acută prezentă în toate formele de purpură reumatoidă s-ar datora unor manifestări de hipersensibilitate faţă de alergenii alimentari, bacterieni sau toxici. Din ce în ce mai mult se admite rolul bacteriilor în declanşarea acestei sensibilităţi. Date clinice, imunologice şi experimentale confirmă această ipoteză, verificată cel mai frecvent în patologia infantilă. Mai ales la copii, se observă o strînsă relaţie cauzală între infecţiile căilor aeriene superioare şi apariţia purpurei, care dispare prin tratament cu antibiotice. Folosirea sistematică a testelor cutanate arată că cei mai mulţi dintre bolnavi prezintă reacţii pozitive la filtratul de culturi streptococice, stafilococice sau chiar la alţi germeni. În peste 1/3 din cazuri, se observă de asemenea şi o creştere a titrului ASLO (9).

Vascularita necrotică acută ce apare în cursul purpurei reumatoide se aseamănă perfect cu fenomenul Arthus experimental. De altfel, rolul principal al hipersensibilităţii întîrziate rezultă şi din examinarea leziunilor prin tehnicile de imunofluorescenţă. Spre deosebire de vasculita de tip Arthus, unde se observă depuneri de IgG, complement şi fibrinogen la acelaşi nivel lezional, în vasculita din purpura reumatoidă apar numai depuneri şi IgG şi complement. După cum se ştie, reacţiile Arthus apar la animalul presensibilizat, cînd antigenul reintrodus în organism se combină cu anticorpii pentru a forma complexe imune, care se agregă pe pereţii vasculari. Din această interacţiune rezultă activarea complementului. Activarea complementului, la rîndul său, cauzează un influx de leucocite polimorfonucleare la locul de depozitare a complexelor imune. Leucocitele secretă diferite enzime lisosomale şi alţi agenţi farmacologici care lezionează ţesutul normal (6) (7) (21). Trebuie de subliniat că reacţiile Arthus se dezvoltă mai lent decît reacţiile anafilactice.

Se crede de asemenea că în cursul purpurei reumatoide ar exista un mecanism autoimun. Datele obţinute pînă în prezent nu pot confirma cu precizie această supoziţie.

Tratament

În general, tratamentul este simptomatic, în afară de cazurile în care există garanţia unei alergii medicamentoase sau alimentare, precum şi în unele situaţii cînd antigenul pare de origine bacteriană. În asemenea situaţii, mai ales la copii, eradicările unui proces infecţios poate duce la vindecarea afecţiunii. La adulţi şi mai puţin la copii, tratamentul antiinfecţios nu poate influenţa vindecarea bolii sau să prevină şi să oprească evoluţia de tip subacut sau cronic. Astfel, pe primul plan, rămîne terapia simptomatică. Atîta vreme cît persistă puseele de purpură şi hematurie, repaosul la pat este recomandat, deoarece în ortostatism, simptomele de mai sus apar cu uşurinţă. Regimul fără sare şi restricţia hidrică sînt indicate în caz de edem, asociindu-se concomitent cu hipotensoare ca în glomerulonefrita cu debut acut post-infecţios, atunci cînd există şi hipertensiune arterială (8) (13) (14) (15). Numai în cazul existenţei unei infecţii declanşante, se vor administra antibiotice, evitîndu-se cele cu potenţa alergizantă, cum ar fi penicilina. Corticoterapia s-a dovedit a fi ineficientă şi chiar periculoasă, prin puseele de hipertensiune arterială pe care le provoacă. Administrarea lor este rezervată unor complicaţii abdominale şi în ochiepididimite.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Ballard H. S., Sisinger R. O. P., Gallo C. :* Amer. J. Med., 1970, 49, 328 ; 2. *Bariéty J., Lagrue G., Sofer M., Hesse J.-Cl., Milliez P. :* Sem. hôp., Paris, 1964, 40, 1 409 ; 3. *Bernhardt J.-P. :* Praxis, 1968, 57, 70 ; 4. *Bouisson H., Dupont H. G., Régnier C. :* Ann. Anat. Path., 1960, 5, 258 ; 6. *Calwell J. R. :* Postgrad Med., 1971, 50, 100 ; 7. *Cochrane C. G., Dixon F. J. :* Cell and Tissue Damage through Antigen-Antibody Complexes. In, Textbook of Immunopathology. Vol. I, Miescher P.A., Muller-Eberhard. Grune and. Stratton, 1968. N. Y. ; 8. *Conté J., Mignon-Conté M., Suc J.-M. :* Rev. Med., Toulouse, 1968, IV, 53 ; 9. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale. Edit. Medicală, Buc., 1972 ; 10. *Cream J. J., Cumpel J. M., Peachey R. D. G. :* Quart. J. Med., 1970, 39, 461 ; 11. *Filastre J.-P., Morel-Maroger L., Ducroiset B. :* Vie Médicale, 1972, 1, 1 531 ; 12. *Fillastre J.-P., Morel-Maroger L., Ducroiset B., Richet G. :* Presse Méd., 1970, 78, 2 375 ; 13. *Gilchrist G. S., Lieberman E., Ekert H., Fine R. N. :* Lancet, 1969, 1 123 ; 14. *Halpern B., Lagrue G., Fray A., Morrad J.-c., Milliez P. :* Presse Médicale, 1965, 73, 57 ; 15. *Lagrue G., Bariéty J., Ph. Druet :* Rev. Prat. 1970, XX, 22, 3 417 ; 16. *Mathieu H., Habib R. :* Rev. Prat., 1970, XX, 22, 3 373 ; 17. *Osborne C. A., Vernier R. L. :* J.A.A.H.A., 1973, vol. 9, p. 101 ; 18. *Petrover M., Wajcner G. :* Rev. Prat., 1970, XX, 3 373 ; 19. *Royer P., Habib R., Mathieu H., Vermeil G., Gabilan J.-C., Despres P. :* Sem. hôp., Paris, 1963, 39, 2 621 ; 20. *Slam aR., Habib R. :* Actualités hop., Necker, 1962, p. 183 ; 21. *Wilson C. :* Calif. Med., 1972, 116, 47.

SINDROMUL HEMOLITIC ŞI UREMIC

(Sindromul Moschowitz ; anemia hemolitică microangiopatică ; glomerulonefrita cu anemie hemolitică ; sindromul nefrohemolitic ; sindromul Gasser ; purpura trombotică trombocitopenică)

Sindromul lui Moschowitz (1925), cunoscut şi sub alte denumiri printre care cea mai răspîndită, cea de sindrom hemolitic şi uremic, este în prezent foarte bine individualizat în ceea ce priveşte aspectele sale clinice şi anatomice. Se caracterizează prin asocierea concomitentă, alături de o anemie hemolitică a unei nefropatii hematurice sau anurice, a unei trombopenii şi a unei hipertensiuni arteriale şi a unor convulsii, acestea din urmă fiind inconstante.

Etiologie

Sindromul Moschowitz este o afecţiune relativ rară (12). Vîrsta afectată este în special cea adultă ; se cunosc numeroase cazuri la copii şi chiar la sugari. Procentual, afectarea renală este mai frecventă la copii şi pînă în anul 1970, au fost raportate la aceştia peste 300 cazuri. Sexul masculin este mai frecvent afectat de boală, decît cel feminin.

În ceea ce priveşte etiologia bolii, ea rămîne necunoscută ca şi majoritatea bolilor de colagen cărora îi aparţine. Ipoteza unei etiologii virotice a fost deseori invocată (12). Unii autori au notat că boala survine în mici epidemii şi are un caracter sezonier. Se citează cazul în care, după 8 zile de interval, în cursul unei asemenea epidemii, două surori au fost atinse de boală. Nu au putut fi puse în evidenţă cauze toxice sau infecţii cu diferiţi germeni. Un autor a incriminat virusul coxsackie de tip A 4, iar altul, un myxovirus (citat 12). Cercetările actuale se îndreaptă spre demonstrarea existenţei unui virus asemănător febrei hemoragice. Datele existente nu pot confirma acest lucru.

La copii, boala poate apare după vaccinare. Se admite că apariţia ei ar fi favorizată de anomalii imunitare : agamaglobulinemie, alimfocitoftizie. Din această cauză, unii autori leagă sindromul de fenomenul Sanarelli-Schwartzmann.

Se descriu două forme principale ale afecţiunii, cunoscute şi sub denumirea de *sindrom hemolitic şi uremic* (mai frecvent întîlnit la copil) şi *purpura trombotică trombocitopenică* (mai frecventă la adult).

Aceste 2 forme se deosebesc mai mult în ceea ce priveşte prognosticul ; celelalte atribute ale afecţiunii fiind identice.

a) *Sindromul hemolitic şi uremic al copilului* se întîlneşte de obicei la sugari bine dezvoltaţi şi mai rar, la copiii mari (8). El debutează după o scurtă perioadă prodromică, în mod brutal, prin simptome simultane de anemie hemolitică şi atingeri renale. În faza prodromică, pe primul plan se situează tulburările digestive (dureri abdominale, vărsături hemoragice, melenă) şi febră moderată (38—39°C). În faza de stare, apar principalele simptome ale bolii :

— *anemia hemolitică* este intensă şi brutală (12) ; se agravează progresiv şi poate atinge 2 000 000 hematii/mmc. Caracterul hemolitic al anemiei derivă din creşterea reticulozei sanguine şi a eritroblastozei medulare, trecerea în sîngele periferic a normoblastilor şi prezenţa de cantităţi importante de fier în ficat, splină şi rinichi. Valorile bilirubinemiei sînt moderat crescute. Cîteodată, eritroblastoza medulară poate fi normală cînd prelevarea medulară se face tardiv, în stadiul în care insuficienţa renală poate produce eritroblastopenie. Există de asemenea anizocitoză importantă. Mecanismul hemolizei este nesigur (nu se întîlnesc nici corpii lui Heintz, nici anticorpi, nici anomalii ale hemoglobinei sau a enzimelor eritrocitare). Este vorba de o hemoliză extracorpusculară pentru că hematiile unui individ normal transfuzate la un bolnav au o durată de viaţă scurtă. În mod invers, hematiile bolnavilor perfuzate la un individ normal, au o durată de viaţă fiziologică (semi-viaţă normală). Distorsiunile eritrocitare şi hemoliza sînt datorate unor leziuni ale globulelor roşii provocate în cursul trecerilor lor în arteriolele atinse de tromboze (1) (2) (3) (4). La această anemie se asociază frecvent o leucocitoză importantă, cu trecerea formelor tinere în periferie (metamielocite, mielocite şi chiar limfoblaşti).

— *nefropatia* se manifestă fie printr-o nefrită acută, fie printr-o anurie. Nefrita acută are un aspect foarte caracteristic : hematurie constantă (adesea macroscopică), uree sanguină crescută, excreţia urinară de uree normală (datorită unui catabolism protidic crescut).

Proteinuira atinge 3—4 g/24 ore, şi este complicată cu o hipoprotidemie sau chiar cu un sindrom nefrotic complet. Edemele sînt moderate, diureza normală sau chiar crescută, începînd din a 2-a s-au a 3-a zi de boală. La semnele glomerulare de mai sus se asociază şi semne de atingere funcţională tubulară, sindroame de pierdere de Na şi K şi chiar de glucoză.

Lezionarea concomitentă glomerulară este caracteristică sindromului hemolitic şi uremic al copilului şi sugarului. Pe lîngă aceste două mari grupe de simptome se mai remarcă : 1) *tulburări*

hemoragice în 66% din cazuri (8), care apar de la începutul bolii sau cu ocazia unor pusee ulterioare. Ele se manifestă prin purpură, echimoze cutanate și hemoragii digestive. Se datoresc unei trombopenii, uneori unei fibrinopenii (tranzitorie) care ar fi simptomatică pentru un proces de coagulare intravasculară. 2) *tulburările neurologice* sînt mai frecvente la sugar decît la copil și se manifestă prin convulsii determinate de o hemoragie meningeală sau de o hiperalbuminorachie fără reacție celulară. 3) *tulburările cardio-vasculare* pot apare chiar din faza de debut și sînt reprezentate printr-o hipertensiune arterială constantă (fig. 28).

EVOLUȚIE

Sindromul hemolitic și uremic la copil este mortal în majoritatea cazurilor. Moartea survine în cîteva zile sau după o perioadă mai îndelungată, presărată cu remisii și noi pusee evolutive. În ultima vreme sînt raportate cazuri tot mai numeroase cu evoluție favorabilă. Astfel, în aceste cazuri, secvența ameliorării simptomelor este următoarea : regresia trombopeniei, a uremiei, a hematuriei, a hemolizei și în sfîrșit, a proteinuriei. Ameliorarea se produce în cîteva zile sau săptămîni.

b) La adult, *purpura trombotică trombocitopenică* are un debut acut sau supraacut, cu dureri abdominale, vărsături, cefalee, ameteli artralgii și febră. Aceste simptome sînt urmate de o anemie hemolitică gravă (1—2 mil. hematii/mm), însoțită de icter sau subicter, anizocitoză. Rezistența globulară este normală, anticorpii antieritrocitari absenți. Hematiile străine transfuzate acestui bolnav se distrug repede, iar elemente eritrocitare tinere ca reticulocite și (sau) eritroblaști apar în sînge. Se remarcă o trombopenie importantă însoțită de iretractibilitatea cheagului și alungirea timpului de sîngerare. În general, fibrinemia este normală, însă alungirea timpului Quick plasmatic și a timpului de protrombină sugerează prezența unei coagulopatii de consum. Trombopenia determină apariția purpurei (echimoze, peteșii, hemoragii digestive și oculare). Se mai pot observa modificări neurologice variate : mono și hemiplegie, paralizii ale nervilor cranieni, convulsii și comă. Ca și în cazul formei întîlnită la copil, nefropatia apare de cele mai multe ori precoce, manifestîndu-se ca o insuficiență renală acută hipercatabolică, cu anurie ireversibilă, dar cu diureză conservată (5). Sindromul urinar este reprezentat prin hematurie microscopică, proteinurie variabilă, leucociturie, cilindrurie și uneori, hemoglobinurie. Sînt cazuri în care boala se manifestă la nivelul rinichilor numai prin hematurie și proteinurie.

Pentru diagnosticul histopatologic este necesară examinarea fragmentelor recoltate prin puncție-biopsie renală. Întrucît, în majoritatea cazurilor, leziuni similare pot fi observate și în alte organe, puncția-biopsie renală poate fi înlocuită la nevoie de puncția ganglionară, puncția medulară etc. Din punct de vedere histopatologic, în ambele forme clinice pot fi observate următoarele aspecte morfologice (10) :

— *microangiopatia renală asociază leziuni arteriolare renale și glomerulare* (acestea sînt specifice). Leziunile glomerulare se caracterizează printr-o îngroșare a pereților capilari glomerulari, care se întovărășește de o hipercelularitate endocapilară. Îngroșarea este determinată de o leziune intermembrano-endotelială, care produce o tumefiere edematoasă cu aspect floconos, fibrilară, în zona subendotelială. Membrana bazală este intactă. În lumenul capilarelor se observă depozite fibrinoide subendoteliale și trombi fibrinoizi. Pe același fragment pot fi observate leziuni glomerulare de vîrste diferite, care sugerează posibilitatea unor atingeri glomerulare succesive. Leziunile vasculare interesează arteriolele preglomerulare și arteriolele interlobulare. Se caracterizează printr-o îngroșare a zonei subendoteliale și necroză fibrinoidă. Lumenul vaselor este obstruat de trombi fibrinoși, aderenți la peretele necrotic. Sistemul tubular prezintă leziuni importante însă nu specifice.

La microscopul electronic, se observă leziuni foarte caracteristice cum ar fi : hipertrofii și ramificații citoplasmatice ale celulei endocapilare, prezența unor depozite dense și neregulate pe lamina densa, prezența de trombocite în lumenul capilarelor. Hematiile au contur poliedric cu margini rectilinii corespunzînd anizocitozei din periferie. Aceste leziuni sînt similare cu cele observate în sindromul experimental de coagulare intravasculară (fig. 29).

— *microangiopatia trombotică generalizată* prezintă leziuni arteriolare similare celor precedente în alte organe : intestin, creier, plămîni, suprarenale etc. Nu există diferențe între aceste două forme, ci numai expresia unui grad al aceleiași boli.

— *necroza corticală* se întîlnește mai frecvent la copil. Se caracterizează prin bilateralitate și simetrie. Se datorește unei infarctizări hemoragice a piramidelor. Concomitent cu aceste infarctizări, se observă constant leziuni glomerulare tipice de microangiopatie trombotică (7) (9).

EVOLUȚIE. Ca și la copil, evoluția sindromului Moschowitz duce la deces prin insuficiență renală ireversibilă, într-un interval de cîteva zile pînă la săptămîni sau luni. Evoluții mai îndelungate de 1—2 ani sau spontan favorabile au fost observate atît la adulți cît și la copii, în formele clinice de tipul sindromului hemolitic și uremic.

DIAGNOSTIC. Asocierea simultană a anemiei hemolitice și a nefropatiei hematurice permite diferențierea acestui sindrom de nefropatiile secundare unei hemolize și de anemia hemolitică observată în nefropatii.

Atingerea glomerulară și tubulară permite eliminarea unor sindrome similare ce pot fi observate în cursul leptospirozei, a septicemiilor și a diferitelor febre hemoragice. Caracterele speciale ale anemiei permit de asemenea diagnosticarea sindromului. Diagnosticul de precizie este dat de examenul histopatologic al fragmentului recoltat prin biopsie renală, la cîteva săptămîni ce urmează debutului clinic sau remisiunii (10).

TRATAMENT. Introducerea în terapeutica sindromului Moschowitz a corticosteroizilor, a heparinei și a metodelor de epurație extrarenală au schimbat prognosticul acestei afecțiuni. În prezent, majoritatea autorilor, bazîndu-se pe patogeneza probabil imună și existența coagulopatiei de consum, recomandă administrarea dozelor mari de prednison ; la adulți cantități de 100—200 mg/zi și doze corespunzătoare la copii și concomitent perfuzii continui de heparină (15 000—30 000 u.i./zi, adică 200 mg/m² suprafață corporală) timp de săptămîni sau luni, în care timp, ei sînt menținuți în viață prin hemodializă intermitentă. În timp ce la copii, această terapeutică s-a dovedit eficientă determinînd numeroase remisii și vindecări, la adulți ea a rămas cvasi-ineficientă. Se pare că această diferențiere se datorește predominanței purpurei trombotice trombocitopenice, ca formă clinică a bolii la adult (5). Ineficientă s-a dovedit a fi și splenectomia izolată sau în asociere cu alte mijloace terapeutice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Allison A. C. :* Brit. J. Haemat., 1957, 3, 8 ; 2. *Bernard P. J., Kibel M. :* Centr. Afr. J. Med., 1965, 11, 4 ; 3. *Brain M. C., Dacie J. Y., Hourihane D. O'B. :* Brit. J. Haemat., 1962, 8, 358 ; 4. *Buhler M. :* Thèse Med., Paris, 1952 ; 5. *Costică I. I. :* Bolile renale bilaterale. Ed. Med. Buc., 1972 ; 6. *Gubler J. P., Caulet T. :* Arch. Anat. Path., 1960, 8, 325 ; 7. *Habib R., Courtecuisse V., Leclerc F., Mathieu H., Royer P. :* Arch. franc. Pédiatr., 1969, 26, 367 ; 8. *Habib R., Mathieu H., Royer P. :* Nephron, 1967, 4, 139 ; 9. *Mathieu H., Leclerc F., Habib R., Royer P. :* Arch. fr. Pédiatr., 1969, 26, 391 ; 10. *Mathieu H., Habib R. :* Rev. Prat., 1970, 22, 3395 ; 11. *McLean N. M., Jones C. H., Stuherland D. A. :* Arch. Dis. Child., 1966, 41, 76 ; 12. *Royer P., Habib R., Mathieu H. :* Sem. hôp. Paris, 1960, 36, 572 ; 13. *Shummway C. N., Terplan K. D. :* Pédiatr. Clin. N. Amer., 1964, 11, 577.

12. GLOMERULONEFRITA DIN SINDROMUL GOODPASTURE

Hemoragiile pulmonare cu glomerulonefrită ; pneumonita interstițială și hemoragică cu glomerulonefrită, hemosideraza pulmonară idiopatică cu glomerulonefrită)

În 1955, Parkin (6) descrie sub denumirea de sindromul lui Goodplasture, afecțiunea caracterizată printr-o pneumonie interstițială hemoragică.

Denumirea de sindrom Goodpasture derivă din faptul că acest autor, încă din 1919, a descris prezența unor leziuni glomerulare la autopsia unui tînăr mort de pneumonie acută cu hemoptizie. Boala este extrem de rară, survine cu predilecție la adultul tînăr și asociază : a) *un sindrom respirator*, ce apare la început, caracterizat prin dispnee și hemoptizii abundente, b) *un sindrom renal* manifestat prin hematurie, proteinurie, cilindrurie și insuficiență renală și c) *un sindrom hematologic* caracterizat prin anemie.

Aceste atribute clinico-umorale, absența hipertensiunii și evoluția rapidă și fatală, conferă acestei afecțiuni caracterele unei entități anatomo-clinice independente.

ETIOLOGIE. Etiologia sindromului este necunoscută.

PATOGENIE. Patogeneza afecțiunii poate fi explicată imunologic. În sprijinul acestei ipoteze vin apropierile dintre leziunile renale ale sindromului și leziunile glomerulopatiilor experimentale prin anticorpi anti-membrană bazală glomerulară. Sub acțiunea unor substanțe străine (virusuri), membranele bazale sufăr modificări chimice, devin antigenice și pot induce formarea unor anticorpi antimembrană. Koeffler și colaboratorii (4) au arătat că anticorpii eluați, de proveniență pulmonară, pot reacționa cu membranele bazale pulmonare și septurile alveolare. Acest lucru demonstrează că ambele structuri ar avea determinante antigenice comune. În acest mod se poate explica asocierea leziunilor pulmonare și renale. Pulmonul fiind mai direct expus decît rinichiul, la diferite agresiuni externe, face ca alterarea membranei bazale alveolare să reprezinte stimuli reacției imune. După această concepție, leziunile renale produse prin același mecanism apar după cele pulmonare datorită atît asemănărilor antigenice, cît și a concentrărilor la nivelul capilarelor glo-

merulare a complexelor imune antigen-anticorpi eliminate din circulaţie (1).

ANATOMIE PATOLOGICĂ

PULMONII apar măriţi de volum, grei şi de coloraţie roşie-închisă. La examenul histopatologic se constată o juxtapunere centrifugă a zonelor de alveolită macrofagică şi la periferie, ţesut pulmonar normal. Un proces de scleroză colagenă şi reticulinică modifică pereţii alveolari. Similar hemosiderozei pulmonare idiopatice, se observă o bombare a capilarelor pulmonare în lumenul alveolar.

Rinichii sînt mari, palizi şi cu corticala îngroşată. Cînd biopsia este efectuată la începutul bolii, leziunile histologice sînt similare acelora din glomerulonefritele segmentare şi focale necrotice. Mai tîrziu, la necropsie, leziunile proliferatice nu mai sînt focalizate, ci interesează toţi glomerulii. Examinarea la imunofluorescenţă arată că serurile anti-IgG şi anti-β1 C-globulină se fixează linear pe membrana bazală glomerulară.

Simptomatologie

La majoritatea bolnavilor, debutul afecţiunii este marcat de o hemoptizie, care nu este prea abundentă, însă persistentă, recidivantă şi cu apariţie matinală. Ea este întovărăşită de hematurie, edeme, artralgii şi diferite tulburări respiratorii. Se descriu trei sindroame :

SINDROMUL RESPIRATOR este reprezentat de hemoptizii repetate, precoce şi constante. Durerea şi dispneea sînt moderate, accentuîndu-se în perioadele hemoptoice. La examenul fizic, se remarcă prezenţa ralurilor bronşice şi subcrepitante. Radiologia pune în evidenţă imagini similare predominant perihilare, uni sau bilaterale. În unele cazuri, pot fi observate opacităţi cu aspect pneumonic cu intensităţi şi întinderi variate. În spută şi uneori în sucul gastric, se observă numeroase sinderocite.

SINDROMUL RENAL se manifestă prin proteinurie precoce, constantă, moderată sau masivă, hematurie microscopică sau macroscopică şi cilindrurie. Tensiunea arterială este crescută, mai ales în faza terminală a maladiei. Insuficienţa renală se instalează tardiv, evoluînd în puseuri de agravare succesivă.

SINDROMUL HEMATOLOGIC este reprezentat de o anemie normocromă şi normocitară, care se agravează progresiv după fiecare puseu evolutiv. La nivelul pulmonului se produce o fixare importantă de fier (hemosiderină) în urma distrucţiei premature a hematiilor. Uneori, anemia se poate însoţi de neutrofilie, eosinofilie şi hiperleucocitoză.

Mai pot fi întîlnite şi alte simptome cum ar fi spleno şi hepatomegalie, cardiomegalie, diferite tulburări digestive, precum şi hemoragii şi exsudate retiniene.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia este rapidă şi gravă, perioada de supravieţuire fiind cuprinsă între 2 săptămîni şi 12 luni. Decesul se produce prin insuficienţă renală acută sau cronică şi prin edem pulmonar acut. Prognosticul este sever ; se citează totuşi cazuri în care starea generală rămîne mult timp bună, bolnavii supravieţuiesc sindromului şi diagnosticarea afecţiunii rămîne necunoscută (6).

TRATAMENT

Tratamentul patogenetic cu corticosteroizi şi imunodepresive s-a dovedit descurajant. Prelungirea evoluţiei bolii şi reducerea deceselor prin insuficienţă respiratorie a putut fi obţinută numai prin administrare crescută de corticosteroizi. Antibioticele au rămas şi ele fără răspuns satisfăcător. Simptomele clinice, în cazurile foarte severe, pot fi amendate prin nefrectomie bilaterală urmată de hemodializă şi de transplant renal. Din nefericire, pe rinichiul grefat apar aceleaşi leziuni tipice anterioare, ceea ce demonstrează natura imunologică a sindromului. Rămîne, aşadar, numai tratamentul simptomatic : transfuzii cu masă eritrocitară pentru a împiedica apariţia edemului pulmonar acut, antitusigene, antitermice etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Costică I. I.* : Boli renale bilaterale. Ed. Medicală, Buc., 1972 ; 2. *Dimitriu C. C., Beroniade V.* : Nefrologie. Ed. Medicală Buc., 1963 ; 3. *Jones R. A.* : Proc. Roy. Soc. Med., 1960, 53, 344 ; 4. *Koeffler D., Sandson J., Kunkel H. G.* : J. Clin. Invest., 1968, 47, 55 ; 5. *Leff J. L., Fazekas G.* : Ann. Inter, Med., 1962, 56, 296 ; 6. *Parkin T. W., Rusted I., Burchell H., Edwards J.* : Am. J. Med., 1955, 18, 220 ; 7. *Petrover M., Wajoner G.* : Rev. Prat., 1970, 22, 3373 ; 8. *Reubi F.* : Nephrologie clinique. Masson C-ie, 1963 ; 9. *Rusby N., Wilson C.* : Tubercle, 1959, 40.

13. RINICHIUL DIN MACROGLOBULINEMIA LUI WALDENSTRÖM

Leziunile renale sînt foarte frecvente în cursul disglobulinemiilor. Cele mai frecvente, cunoscute de multă vreme, sînt leziunile

tubulare din mielomul multiplu. Spre deosebire însă de mielomul multiplu, manifestările de insuficienţă renală sînt rare în cursul formelor obişnuite de macroglobulinemie Waldenström. Această afecţiune se caracterizează printr-o asociere dintre o mărire anormal de omogenă a IgG serice, cu o proliferare hematopoietică anormală limfoidă sau limforeticulară (14). Una dintre complicaţiile macroglobulinemiei Waldenström este invadarea diferitelor parenchime de către această proliferare celulară. Lezionarea rinichiului este relativ frecventă, dacă se ţine seama de datele statistice actuale. În majoritatea cazurilor, lezionările se limitează la cortexul renal ; ele pot fi întîlnite şi în alte regiuni ale rinichiului.

Anatomie patologică

La examenul microscopic, leziunile caracteristice se întîlnesc la 30% dintre bolnavi, la nivelul glomerulilor. Acestea se prezintă ca nişte depozite neamiloide, dispuse pe faţa endotelială a membranei bazale, deosebite de aceasta. În unele cazuri, ele sînt atît de voluminoase încît obstruează parţial sau complet lumenul capilar, luînd aspectul de trombi. Membrana bazală rămîne însă normală. Aceste depozite sau trombi sînt dense, eosinofile, luînd aspectul purpuric cu P.A.S. Nu posedă structură fibrilară. (Fig. 30).

Membranele bazale tubulare sînt îngroşate, iar celulele epiteliale tubulare pun în evidenţă leziuni degenerative nespecifice. Cilindrii intratubulari nu se observă decît în mod cu totul excepţional şi nu există de asemenea niciodată o reacţie celulară macrofagică ca în mielom (2) (8).

Interstiţiul este, frecvent, locul unei infiltraţii limfocitare sau limfoplasmocitare, care rămîne cantonată la nivelul cortexului superficial. Studii de imunofluorescenţă efectuate cu antiserurile polivalente şi antiseruri specifice (4) (10) au demonstrat că depozitele imunoglomerulare fixează antiseruri anti-IgM, fixare care apare mai intensă la periferia acestor formaţii. Studiile realizate cu antiserurile anti-lanţuri uşoare demonstrează că pozitive sînt antiserurile specifice ale lanţurilor uşoare K sau λ ale paraproteinei. Rezultatele sînt negative pentru celelalte seruri imune. Aceleaşi studii demonstrează că depozitele sau trombii intraglomerulari se întîlnesc la bolnavii care prezintă o creştere importantă în ser a macroglobulinelor sau a crioglobulinelor. Nu s-a observat o corelaţie între entitatea modificărilor glomerulare şi gradul proteinuriei sau a duratei de evoluţie a bolii. Semnificaţia depozitelor de imunoglobuline este diferită după tipul de disproteinemie. În boala lui Waldenström, prezenţa imunoglobulinelor la nivelul rinichiului permite a se crede că ele s-ar

datora unui proces din cele două fenomene imune incriminate în patogeneza glomerulonefritelor : depozite de complexe imune circulante şi fixate de anticorpi anti-membrană bazală pe această structură (5) (6). Totuşi, absenţa oricărui semn sugerînd un conflict antigen-anticorp în sînul peretelui capilar, cum ar fi simptomatologia clinică săracă, absenţa proliferării celulare, absenţa β 1C-globulinei în depozitele intraglomerulare, care se deosebesc de depozitele de anticorpi anti-membrană bazală şi de depozitele granuloase ale imuno-complexelor, sînt argumente contra unei asemenea ipoteze (15). Verroust crede că aceste depozite ar corespunde unei depozitări pasive de IgM monoclonală serică, în capilarele glomerulare.

Reiese din cele arătate, că anomalia histologică cea mai caracteristică a rinichiului din maladia lui Waldenström este reprezentată de prezenţa depozitelor sau de trombi intraglobulari, care conţin exclusiv IgG. Aceste depozite sînt caracterizate prin localizarea subendotelială, absenţa leziunilor membranei globulare şi a proliferării celulare. Proliferarea celulară apare numai în prezenţa crioprecipitării (Fig. 31) (Fig. 32).

Mecanismul patogenic rămîne necunoscut. Se pare c-ar fi vorba de o agresiune imunologică asupra glomerulului exercitată de complexele imunologice circulante depozitate pasiv sau de anticorpi dirijaţi contra membranei bazale. În dezvoltarea leziunilor glomerulare, un rol important l-ar avea hipervîscozitatea din macroglobulinemie. Crioprecipitarea ar exercita un efect agravant.

Din punct de vedere clinic, nefropatia se prezintă foarte diferit (1) (11) (12). Ea poate rămîne latentă sau să provoace apariţia unei albuminurii discrete, moderate sau importante, cît şi a unei azotemii moderate. Numai în 20% din cazuri se observă o proteinurie superioară de 1 g‰ ; în 30%, ea variază între extremele de 0,2—1 g‰, iar în 50% din cazuri proteinuria este în limite fiziologice. Pe plan calitativ (13) în 75% din cazuri, electroforeza şi imunoelectroforeza urinelor concentrate pun în evidenţă o imunoglobulinemie patologică definită printr-o săgeată dreaptă în care se găsesc fragmente de molecule, care conţin un singur tip de lanţuri uşoare, asemănătoare cu proteinuria Bence-Jones. Această imunoglobulinemie poate fi exclusivă sau asociată cu o proteinurie difuză (2).

Trebuie de subliniat raritatea insuficienţei renale, care apare numai excepţional, în cursul deshidratărilor importante. Această insuficienţă renală acută pare a fi determinată de precipitarea de paraproteine în capilarele glomerulare. Acest fenomen s-ar datora în mare parte şi hipervîscozităţii din stările de deshidratare importantă (2).

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția bolii este progresivă (3—5 ani) cu prognostic infaust. Exitusul se produce prin caşexie, infecții intercurente (mai ales respiratorii și prin insuficiență renală). Există de asemenea forme cu o evoluție mai scurtă (cîteva săptămîni sau luni).

Tratament

Tratamentul are ca obiectiv : suprimarea proliferării plasmocitare prin citostatice (ciclofosfamida, alkeran, melphalan) și iradiere ; diminuarea hipercalcemiei, stimulare medulară prin corticoterapie, remineralizare scheletală (androgeni, anabolice, fluorură de Ca, gimnastică medicală), măsuri simptomatice.

BIBLIOGRAFIE

1. *Argani I., Kipkie G. E. :* Am. J. Med., 1964, 36, 151 ; 2. *Bauters P. :* Lille Méd. 1971, 7, 996 ; 3. *Bastin R., Petrover M., Seligmann M. :* Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, 118, 259 ; 4. *Berger J., Neveu T., Morel-Maroger L. :* Actualités Néphrol. Hôp. Necker, Paris, 1967, 7, 161 ; 5. *Dixon F. J., Vasquez J. J., Wiegle W. O., Chochrane C. G. :* Arch. Path., 1958, 65, 18 ; 6. *Dixon F. J. :* Am. J. Med., 1968, 44, 493 ; 7. *Herptinstall R. :* Pathology of the kidney. Boston. Lille Brown Comp., 1966 ; 8. *Kappeler R., Krebs A., Riva G. :* Helv. Med. Acta, 1958, 25, 54 ; 9. *Larcan A., Rauber G., Streiff F. :* J. Urol. Nephrol., 1962, 68, 57 ; 10. *Morel-Maroger L., Basch A., Dannon F., Verroust P., Richet G. :* New. Engl. J. Med. 1970, 283, 123 ; 11. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson C-ie, 1961 ; 12. *Schrade M., Bohle E., Haubener L. :* Dtsch. Med. Wschr., 1958, 83, 718 ; 13. *Seligmann M. : Actualités hématologiques* Masson C-ie, 1968, p. 63 ; 14. *Seligmann M., Basch A. :* Proc. 12 th Congr. Int. Soc. of Hemat N. Y., 1968.

14. GLOMERULONEFRITELE DIFUZE PRIMITIV SUBACUTE SAU CRONICE

(Glomerulonefrita cronică primară ; glomerulonefrita difuză cronică d'emblée)

În grupul glomerulonefritelor difuze primitiv subacute sau cronice intră o serie de glomerulopatii caracterizate prin absența în antecedentele bolnavilor a unei glomerulonefrite difuze acute sau a unor infecții de focar și printr-un debut insidios, greu de precizat în timp.

Caracterul distinctiv al acestor glomerulopatii este realizat de particularitățile modului de apariție și evoluția lor lentă.

Histopatologie

Glomerulonefrita subacută sau cronică primară corespunde unei glomerulite intracapilare de diferite vîrste, cu o îngroșare importantă a membranei bazale, determinată de leziunile pedicelilor podocitari și a depozitării de substanță hialină între ele. În general, aspectul este similar cu acel întîlnit în glomerulonefrita difuză cronică secundară.

Leziunile de mai sus pot fi mai mult sau mai puțin întinse, însă de obicei ele se observă mai frecvent numai la anumite anse. În cele mai multe cazuri, ele prezintă o tendință de stabilizare sau chiar cicatrizare. Excepțional, se poate observa de asemenea și o proliferare endotelială marcată. (Fig. 33 , Fig. 34).

Etiologie și patogenie

Nu este posibil de fixat cu certitudine momentul cînd apare leziunea renală. Absența oricărei etiologii evidente este una dintre caracteristicile importante ale bolii. De obicei, afecțiunea este descoperită întîmplător sau cu ocazia unui examen de urină efectuat unui individ care se plînge de oarecare oboseală și care pune în evidență o proteinurie. Spre deosebire de glomerulonefrita difuză postinfecțioasă sau de nefrita focală parainfecțioasă, acest grup de nefropatii nu debutează nici printr-o angină și nici printr-o infecție generalizată diagnosticată clinic. Cercetări mai aprofundate arată totuși că la foarte mulți bolnavi se găsesc focare de infecție (amigdalite cronice, granuloame etc.) sau episoade de angină acută recidivată. Cercetările lui Reubi (3) arată că streptococul β-hemolitic A_{12} nefritigen nu a putut fi niciodată decelat în faringele bolnavilor cu glomerulonefrită cronică primitivă.

Mai multe mecanisme patogenice au fost invocate pentru explicarea formelor cronice primare de glomerulonefrită. Dintre cele mai importante remarcăm :

a) *existența unei glomerulonefrite acute nedecelată clinic,* incorect sau incomplet tratată, care nu s-a vindecat încadrîndu-se în forma de glomerulonefrită difuză cronică cu debut acut ;

b) *formarea unor cîmpuri succesive de glomerulonefrită în focare,* ca urmare a unor infecții de focar streptococice, care după o perioadă de timp determină o distrucție extensivă și difuză a parenchimului renal ; n-ar fi vorba în esență decît de o formă recidivantă în focare, care la un moment dat, poate îmbrăca aspectul difuz subacut sau cronic (2) (6).

c) *existența unei reactivități speciale a organismului* datorită căreia nefrotoxina se produce în cantități mici ce pot fi metaboli-

zate pe loc de rinichiul bolnav. Astfel, se explică debutul insidios, absența anticorpilor circulanți și evoluția continuă în puseuri succesive.

Simptomatologie

Simptomatologia clinică a glomerulonefritelor primitiv subacute sau cronice este asemănătoare cu a glomerulonefritei cronice de tip nefrotic, cu singura deosebire că debutul este insidios, lipsind atît nefropatia acută în antecedente cît și un episod infecțios faringo-amigdalian.

Cel mai frecvent sindrom întîlnit la începutul maladiei și care determină bolnavul să se prezinte la medic este o stare de moleșeală. Pe lîngă aceasta, el poate prezenta dureri lombare vagi și o cefalee rebelă la tratament. Mai pot apare discrete edeme palpebrale și maleolare. Examenul urinii poate evidenția o albuminurie discretă sau moderată variind între 0,5—5,5 g‰ și o hematurie de intensitate variabilă. Tensiunea arterială este adesea normală, însă poate fi în același timp și foarte ridicată ; fundul de ochi este normal iar presiunea arterială retiniană concordantă. Azotul proteic este normal, iar densitatea urinară depășește, în general, 1 020. Testele de clearance variază și depind de momentul în care au fost efectuate. În general fluxul plasmatic renal este normal sau crescut la începutul bolii, iar filtratul glomerular mai mult sau mai puțin scăzut. Fracția de filtrare este scăzută. La bolnavii care evoluează favorabil, valorile clearance-urilor renale se normalizează, în timp ce la cei cu evoluție severă, ele diminuă. În cazurile însoțite de albuminurie importantă, pot fi observate o moderată hipoproteinemie și chiar o hipercolesterolemie discretă. În numeroase cazuri, tabloul clinic și urinar se completează cu toate semnele caracteristice glomerulonefritelor difuze cronice secundare, evoluînd în același mod.

Evoluție și prognostic

Această formă de glomerulopatie se caracterizează printr-o evoluție latentă și îndelungată. Din momentul apariției proteinuriei, boala poate rămîne staționară timp de luni sau chiar ani. După Reubi (3), majoritatea bolnavilor se vindecă. Aceasta survine după timp îndelungat. Tendința la vindecare reiese din diminuarea constantă și progresivă a proteinuriei și hematuriei, precum și din ameliorarea probelor de clearance. (Fig. 35. Fig. 36).

DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza anamnezei și pe excluzia unei afecțiunii urologice. Tehnica clearance-urilor permite aprecierea extensiei leziunilor și sensul evolutiv. În cazurile nesigure și mai dificile, un răspuns definitiv îl poate da numai puncția-biopsie a rinichiului. Debutul insidios, absența unei infecții care precede sau coincide cu debutul simptomelor sînt decisive ; edemele sînt rare ori pronunțate, iar hipertensiunea arterială marcată este excepțională. Prin aceste simptome și prin absența unei nefropatii în antecedente se deosebesc glomerulonefritele primitiv cronice de nefritele cronice secundare.

Diagnosticul diferențial se face cu alte nefropatii secundare cum ar fi glomeruloscleroza diabetică, nefropatia lupică, glomerulonefrita din endocardita septică. Glomerulonefrita primitiv cronică trebuie diferențiată și de glomerulonefroza lipoidică, de nefrita lobulară etc., deoarece un sindrom nefrotic evident nu apare decît în aceste afecțiuni. Mai trebuie de asemenea diferențiată de o pielonefrită cronică oligosimptomatică deoarece glomerulonefrita primitiv cronică prezintă absența completă a leucocituriei, sterilitatea culturilor urinare și alte semne specifice acestei afecțiuni. Nu rare ori, glomerulonefrita primitivă subacută sau cronică trebuie diferențiată de o tuberculoză renală, o pielită hematurică sau o afecțiune urologică oarecare, mai ales cînd este vorba de o formă hematurică, fără hipertensiune arterială și cu clearance-uri normale.

Tratament

Tratamentul glomerulonefritei primitiv subacute sau cronice este în general similar aceluia recomandat bolnavilor cu glomerulonefrită cronică secundară, forma nefrotică.

BIBLIOGRAFIE

1. *Costică I. I.* : Boli renale bilaterale. Ed. Medicală Buc. 1972 ; 2. *Dimitriu C., Beroniade V.* : Nefrologie. Ed. Medicală Buc., 1963 ; 3. *Reubi F.* : Néphrologie clinique. Masson C-ie, 1961 ; 4. *Sarre H.* : Die Nierenkrankheiten. C. Thieme, Stuttgard 1958 ; 5. *Schück O.* : Nephrologie für den praktischen Arzt. VEB, Berlin, 1968 ; 6. *Tonea Tr., Guță A., Cuvin Maria* : Glomerulonefrita difuză acută. Ed. Medicală Buc. 1957 ; 7. *Volhard F.* : Die doppelseitigen haematogenen Nierenkrankheiten. Springer-Verlag, Berlin, 1931 ; 8. *Vovsi M. S., Blagman G. F.* : Nefriti i nefrozi. Medghiz-Moskva, 1955.

GLOMERULONEFRITELE CRONICE

(Generalităţi)

Prin termenul de glomerulonefrită cronică se înţelege o nefropatie ajunsă în stadiul de insuficienţă renală cronică, indiferent de cauza care a produs-o. Sfera acestei definiţii este în prezent mai limitată, deoarece există tendinţa de a se include în acest grup nosologic numai nefropatiile bilaterale caracterizate prin modificări morfologice şi parţial funcţionale, care au ca punct de plecare o lezionare predominant şi relativ difuză a glomerulilor şi o evoluţie cronică şi progresivă ce conduce, în cele mai multe cazuri, la insuficienţa renală cronică.

În acest grup intră 4 tipuri de glomerulopatii diferite etiologic, însă unite între ele prin caractere comune morfologice şi evolutive ; glomerulonefrita cronică poststreptococică, glomerulonefritele cu etiologie cunoscută, glomerulonefritele cronice primitive şi glomerulonefritele cronice secundare unor boli generale cu interesare accidentală sau permanentă renală. Ele reprezintă sindroame anatomo-clinice şi evolutive foarte diferite. Examenele necroptice arată că leziuni de glomerulonefrită cronică se întîlnesc la 1% din cazuri. Mai mult decît atît, 25% dintre bolnavii care mor prin insuficienţă renală cronică au suferit de glomerulonefrită cronică. Originea glomerulonefritică a unei insuficienţe renale cronice este mai greu de stabilit decît a celor pielonefritice sau din lezionările renale prin boli de sistem, acolo unde lipsesc antecedentele unei glomerulopatii acute, puncţia-biopsie renală şi chiar necropsia (4). Se ştie de altfel, că examenul histopatologic al rinichiului unui bolnav ajuns în faza de insuficienţă renală cronică nu poate recunoaşte decît cu mare dificultate leziunile primitive ale nefropatiei cronice.

Multă vreme n-au putut fi cunoscute aspectele morfologice evolutive ale rinichiului în stadiile precoce ale unei glomerulonefrite, spre a se urmări toate secvenţele care duc la constituirea definitivă a unei glomerulonefrite cronice. Numai puncţia-biopsie renală, seriată la diferite intervale de timp, poate oferi date concludente asupra progresiunii stadiale a modificărilor morfologice şi chiar asupra unor aspecte patogenice încă obscure. Demembrarea diferitelor aspecte lezionale pe care le oferă grupul glomerulonefritelor cronice, au permis şi o abordare terapeutică mai diferenţiată, capabilă să transforme prognosticul incapabil acordat pînă nu de mult acestui capitol important din patologia renală.

Întrucît în altă parte au fost tratate unele aspecte ale acestui grup în cele ce urmează vor fi abordate entităţile nosologice ale patogeniei glomerulare cu evoluţie cronică, care pot fi întîlnite mai frecvent în practica nefrologică.

15. GLOMERULONEFRITELE CRONICE POST-STREPTOCOCICE

Glomerulonefrita cronică post-streptococică este o formă evolutivă particulară a glomerulonefritei difuze acute în care procesul inflamator trece în stadii cronice.

După cum se ştie, o parte însemnată din glomerulonefritele difuze proliferative poststreptococice se vindecă, altele se vindecă cu defect, iar un procent de circa 20% din cazuri evoluează progresiv şi sistematic spre glomerulonefrita cronică, care după un interval de 2—40 ani, mor prin fenomene de insuficienţă renală cronică. Sînt studii (citat 4), care indică procentaje şi mai mari de cronicizare, în medie 36%, dintre bolnavii urmăriţi pînă la 30 de ani, după episodul acut.

Etiopatogenie

Etiopatogenia glomerulonefritei cronice poststreptococice este asemănătoare cu aceea a glomerulonefritei difuze acute poststreptococice. Mai puţin elucidate sînt cauzele şi mecanismele, care determină cronicizarea procesului acut determinînd, în final, constituirea glomerulonefritei cronice. O serie de autori printre care şi Tiegermann şi colab. (14) admit că procesele de glomerulonefrită cronică pot fi determinate de repetarea, după vindecarea iniţială, a unei glomerulonefrite acute. Aceşti autori se bazează pe existenţa, pe acelaşi rinichi, a unor leziuni de vîrstă diferită. Avînd în vedere că streptococul hemolitic A_{12} dă o imunitate de tip stabil, este greu de acceptat această eventualitate. În aceste cazuri, evoluţia în puseuri ar fi determinată nu atît de recidive cît mai ales de exacerbări acute, determinate cauzal de stimuli nespecifici pe un fond evolutiv cronic (5).

Se admite de cei mai mulţi autori că glomerulonefrita difuză cronică este o consecinţă directă a glomerulonefritei difuze acute nevindecate. Această ipoteză are o bază experimentală, care demonstrează posibilitatea inducerii procesului cronic printr-o injectare unică de ser nefrotoxic. Răspunsul acut sau cronic depinde de o serie de factori care pînă în prezent n-au fost precizaţi. Se crede tot mai mult că persistenţa focarelor de infecţie şi exacerbarea lor joacă un rol important în cronicizarea procesului renal. Alţi fac-

tori favorizanţi ai cronicizării sînt intensitatea agresiunii nefritigene şi efortul funcţional la care sînt supuşi rinichii în perioada agresiunii nefritigene. Hipertensiunea renală prezentă în unele cazuri de glomerulonefrită difuză acută a fost invocată în procesul de cronicizare prin sclerozarea progresivă a glomerulilor. Această ipoteză seducătoare nu poate fi totdeauna verificată, deoarece hialinizarea şi sclerozarea glomerulilor poate apare înainte sau în afara hipertensiunii arteriale şi a modificărilor vasculare hipertensive.

Rolul factorilor locali poate facilita cronicizarea unei glomerulonefrite difuze acute. Astfel, Aebi şi Wüttrich (2) arată că alterările aparatului enzimatic din glomerulonefrita difuză acută ar putea genera substanţe inflamatogene (de tipul necrozinei Menkin), care în pofida proceselor importante de regenerare, întreţin procesul de inflamaţie cronică. Şi tipul lezional joacă un rol important în procesul de cronicizare, deoarece, cele de tip exsudativ şi hemoragic sînt în general reversibile, în timp ce fenomenele proliferative facilitează procesele de fibroză şi distrugerea glomerulilor (Dimitriu şi Beroniade). Alte circumstanţe patogenice cum ar fi autoanticorpii şi alţi factori incluşi în procesul general imunologic pot fi răspunzători de cronicizarea glomerulonefritei difuze acute.

Anatomie patologică

La examenul macroscopic, rinichiul apare mic, sub 100 g, palid, dur, cu suprafaţa neregulată şi granulată. Capsula este groasă şi decapsularea dificilă. Pe secţiune corticala apare subţiată, ştearsă, iar limita ei cu medulara puţin evidentă. Parenchimul cortical este înlocuit cu zone de fibroză (aspect cenuşiu) sau de încărcare grasă (aspect gălbui).

Microscopia optică arată că leziunile limitate iniţial la nivelul capilarelor glomerulare interesează în stadiile avansate, toate elementele structurale renale. Cele mai importante leziuni sînt cele glomerulare. Caracteristica lor este asocierea diferitelor aspecte morfologice pe acelaşi preparat. Astfel, unii glomeruli prezintă aspecte de inflamaţie acută (proliferarea şi exsudarea endotelială), alţii, procese inflamatorii subacute (semilune epiteliale), iar alţii, procese de inflamaţie cronică caracterizată prin hialinoză, fibroză şi simfizare. Pe lîngă aceste procese distructive, se pot observa aspecte de regenerare şi hipertrofie. Ca urmare a proceselor proliferative, glomerulii sînt reduşi numeric, dar măriţi de volum. Caracterul cronic al procesului patologic este evidenţiat prin existenţa hialinozei şi fibrozei. Astfel, glomerulii cu degenerescenţă hialină au pereţii capilari acoperiţi de o masă hialină lipsită de nuclei ; procesele de

fibroză pot realiza aspecte centrifuge (cînd procesul porneşte de la capilare spre capsulă) sau procese centripede (cînd fibroza porneşte de la capsulă). Aceste aspecte pot fi evidente, mai ales în primele stadii ale glomerulonefritei cronice (Fig. 30 ; Fig. 31).

Pe lîngă leziunile glomerulare, mai apar modificări morfologice tubulare caracterizate prin aspecte distructive (atrofii, leziuni degenerative) şi regenerative (proliferări, mitoze, hipertrofii). Leziunile interstiţiale se caracterizează prin prezenţa de infiltrate inflamatorii limfoplasmocitare şi procese intense de fibroză. Vasele renale sînt constant lezionate. Cel mai adesea se întîlneşte o îngroşare a peretelui arteriolar prin îngroşarea intimei şi proliferarea mediei. Adesea, apar calcificări, degenerescenţe grase, procese endarteritice şi arteriolosclerotice, asemănătoare cu cele din nefroangioscleroza malignă.

Cercetările electronoptice au permis cunoaşterea secvenţei modificărilor glomerulare în stadiile precoce ale glomerulonefritei cronice streptococice. Cele trei stadii descrise de microscopia electronică se bazează pe modificările existente la nivelul mezangiului. În stadiul acut al bolii, mărirea mezangiului se face pe socoteala proliferării celulare fără adaos important de matrice mezangială. În stadiul cronic, această proliferare este înlocuită de dezvoltarea importantă a matricei mezangiale. În stadiul subacut, există un echilibru relativ de proliferare între cele două componente ale structurii mezangiale.

Cînd glomerulonefrita difuză acută nu se vindecă, fibrele de matrice mezangială devin mai numeroase, se îngroaşă şi formează la început o textură laxă, care cu timpul devine mai densă înconjurînd celulele mezangiale proliferative. În acest stadiu, matricea devine neomogenă, conţine depozite lipidice, proteice şi uneori, fibre de colagen şi numeroase vacuole. Procesul de cicatrizare şi fibrozare glomerulară evoluează centrifug, de la hilul glomerulului şi regiunea axială a lobulilor, simulînd morfologic glomerulonefroza diabetică. Din cauza proliferării celulelor endoteliale, îngroşării, stratificării şi dedublării membranei glomerulare, pereţii capilarelor apar îngroşaţi. Depozitarea de matrice mezangială şi de material hialin între membrana bazală şi endoteliu accentuează şi mai mult, îngroşarea pereţilor capilari glomerulari. Se pun în evidenţă depozite de imunoglobuline în interiorul membranei bazale şi a matricei mezangiale hiperplaziate. Microscopia în imunofluorescenţă (imunofluorescenţa) evidenţiază frecvent depozite lineare discontinui sau fin granulate de IgG şi β 1C-globuline de-a lungul membranei bazale glomerulare. De multe ori, în zona centrală mezangială şi la nivelul proliferărilor epiteliale se pun în evidenţă depozite de fibrinogen şi fi-

brină, care sugerează rolul eventual al coagulării intravasculare diseminate în patogeneza leziunilor glomerulare din formele clinice cu evoluție rapidă (4).

Fiziopatologie

Leziunile glomerulare și vasculare de mai sus determină nu numai scăderea filtrației glomerulare, ci și a fluxului sanguin renal. Din cauza proceselor de fibroză și scleroză de la nivelul vaselor glomerulare, simptomele urinare sînt discrete. Progresiunea leziunilor se traduce printr-o diminuare a clearance-urilor și apariția hiperazotemiei, din momentul cînd filtrația glomerulară scade sub 20—30 ml/mn.

Existența concomitentă și a unor leziuni tubulare explică în parte, apariția izostenuriei și a poliuriei ce apar în cazul efectuării probelor de diluție și concentrație. Și alte funcții tubulare sînt alterate, cum ar fi formarea de amoniac și secreția de PAH. Cînd insuficiența renală devine manifestă, retenția interesează azotul neproteic (ureea, creatinina, acidul uric, acizii aminați etc.), sulfații, fosfații, acizii organici, substanțele aromatice și uneori, potasiul. Se produce o diminuare a rezervei alcaline, a calciului și a clorului. Apariția, în această fază, a edemelor se datorește unei reduceri a eliminării renale de apă și sare în urma hipoproteinemiei, decompensării cardiace sau acutizării bolii. Hipertensiunea care survine mai tîrziu se însoțește de o diminuare importantă a fluxului plasmatic renal.

Simptomatologie

Momentul precis în care o glomerulonefrită difuză acută intră în faza cronică nu poate fi niciodată cunoscut. Bolnavii care nu se vindecă după puseul acut intră într-un stadiu latent al glomerulonefritei cronice, în care nu pot fi urmăriți și depistați din cauza perioadei asimptomatice îndelungate ce separă procesul glomerulonefritic acut de cel cronic.

După cum se știe, o serie de semne cum ar fi proteinuria și anomaliile sedimentului urinar pot persista luni sau chiar ani de zile, fără a împiedica o vindecare definitivă a glomerulonefritei cronice. Trebuiesc diferențiate din cauza evoluției și prognosticului diferit, bolnavii care prezintă chiar perioade îndelungate numai anomalii ale sedimentului urinar, de cei la care apar, chiar la început, alterări funcționale grave, și care în practică sînt diagnosticați ca prezentînd o glomerulonefrită cronică.

Pe baza criteriilor clinice, evolutive și morfologice, glomerulonefrita difuză cronică se împarte în două tipuri sau forme clinice: *forma hipertensivă* (tip Ellis I), în care procesele proliferative intercapilare și leziunile vasculare sînt mai marcate și *forma nefrotică* (tip Ellis II) caracterizată prin îngroșarea membranei bazale la microscopia optică, căreia îi corespunde la microscopia electronică modificări ale pedicelilor și leziuni degenerative tubulare.

1° *FORMA HIPERTENSIVĂ* (tipul Ellis I sau forma vasculară a glomerulonefritei difuze cronice)

În această formă, după terminarea procesului de glomerulonefrită difuză acută, fenomenele inflamatorii renale își continuă evoluția, cu toate că bolnavul pare a fi complet vindecat atît clinic cît și funcțional. Această perioadă asimptomatică, denumită de unii și stadiu de latență sau de fază intermediară, durează luni, ani sau chiar zeci de ani (1) (3). În acest timp, bolnavul nu prezintă nici o simptomatologie clinică subiectivă sau obiectivă, păstrează intactă capacitatea de muncă, nu are hipertensiune arterială, edeme, proteinurie sau modificări ale sedimentului urinar. Explorările funcționale nu arată nici un fel de modificări anormale. Pentru aceste motive, el se consideră sănătos și nu consultă medicul. În afară de proteinuria intermitentă și pozitivitatea testului lui Addis-Hamburger, importanță pentru diagnosticarea bolii are puncția-biopsie renală, care în pofida absenței oricărei simptomatologii clinice poate pune diagnosticul morfologic de glomerulonefrită cronică.

Trebuie subliniată greutatea ce survine în ceea ce privește izolarea acestei nefropatii de formele de glomerulonefrită difuză acută vindecată cu defect. Trecerea în stadiul de manifestare clinică este marcată de apariția hipertensiunii arteriale și a simptomatologiei caracteristice ei. Ea apare în perioada cînd rinichiul prezintă o funcție normală sau moderat redusă. Se manifestă clinic prin cefalee, oboseală, acufene, fosfene etc. Fundul de ochi este normal. Se poate observa o hipertrofie ventriculară stîngă. Creșterea tensiunii arteriale interesează atît presiunea sistolică cît mai ales, cea diastolică. Prezintă o labilitate marcată și este ușor de controlat prin regim hiposodat. Bolnavul este palid datorită atît vasoconstricției periferice cît și anemiei, îmbrăcînd aspectul de hipertensiune palidă. Din punct de vedere evolutiv, această hipertensiune se deosebește de cea din angioscleroza malignă, asemănîndu-se cu cea din boala hipertonică. Evoluția clinică a bolnavilor cu glomerulonefrită difuză cronică de tip hipertensiv este și ea asemănătoare cu a celor care sufăr de hipertensiunea arterială esențială. La acești bolnavi, cauza cea mai frecventă de moarte nu este insuficiența renală, ci insuficiența cardiacă.

În afară de hipertensiune arterială, bolnavii mai pot prezenta o proteinurie moderată, în medie de 1 g‰, care nu se însoțește nici de hipoproteinemie nici de disproteinurie și edeme (5). Sedimentul urinar poate prezenta discrete modificări ; din această cauză aceste modificări trebuiesc apreciate prin metode calitative. Agravarea bolii, în cursul puseelor acute, a infecțiilor intercurente, a intervențiilor chirurgicale și asanarea focarelor de infecție, determină agravarea sedimentului urinar. Hematuria devine prezentă și foarte accentuată și de asemenea cilindruria (cilindrii epiteliali și granuloși). Pe măsură ce insuficiența renală se agravează, modificările sedimentului urinar se reduc. Acest fenomen se datorește diminuării funcționale a unui număr tot mai mare de glomeruli alterați (teoria nefronului intact a lui Bricker).

În ceea ce privește modificările renale funcționale, acestea se pun mai tîrziu în evidență, atît din cauza variațiilor moderate față de normal, cît și din cauza sensibilității relativ reduse a mijloacelor actuale de explorare renală curentă. Evidențierea reducerii capacității funcționale renale este deosebit de importantă pentru că permite precizarea momentului cînd o glomerulonefrită difuză cronică trece în primul stadiu de insuficiență renală cronică. Explorarea funcțională renală în această maladie permite aprecierea funcțiilor renale în cursul evoluției spontane, post-terapeutice și mai ales, după intervenția unor factori agravanți intercurenți. Testele funcționale realizează un profil caracteristic, în care concomitent cu scăderea filtrației glomerulare, se observă și scăderi importante ale fluxului plasmatic renal. Ele diferențiază aspectele funcționale ale formelor cronice de formele acute, determinînd redresarea fracției de filtrare spre normal, în momentul trecerii unei glomerulonefrite difuze acute sau subacute, spre cronicizare.

Distrugerea unui număr important de nefroni determină, pe lîngă scăderea filtrației glomerulare și reducerea capacității de concentrare a urinei ce se traduce prin diminuarea densității urinare și a osmolarității ei, în cursul probelor de diluție și de concentrare. Ele pot aduce indicații utile în cursul evoluției unei insuficiențe renale cronice atît în stadiile precoce (de compensare deplină), cît și mai tîrziu, în stadiile insuficienței renale cronice compensate și decompensate. În timp ce probele de încărcare tubulară au mai mult aspect de investigație teoretică, eliminarea fenosulfoftaleinei (PSP) aduce date importante asupra funcției renale (4) (6).

După stadiul de compensare deplină (5), cînd glomerulonefrita cronică trece în stadiul de compensare, apar modificări funcționale și clinice specifice acestei etape evolutive. În substadiul de compensare prin poliurie, care poate dura ani de zile și substadiul de retenție compensatorie, ce poate dura după Dimitriu și Beroniade 6—7 ani (cu uree plasmatică fixă de 60—80 mg%), apar simptomele proprii ale acestei etape, și anume : poliurie, hipostenurie și nicturie. În aceste perioade, bolnavul poate presta o activitate normală, în afară de stările acute determinate de oboseală, infecții intercurente sau abuz alimentar. Apariția insuficienței renale decompensate duce la conturarea tabloului clinic de uremie cronică cu prăbușirea concomitentă a funcțiilor renale. Odată cu instalarea ei, hipertensiunea arterială se reduce progresiv, în cele mai multe cazuri. Bolnavul capătă masca uremiei cronice, caracterizată prin paloarea ei și tenta cenușie murdară, pierde în greutate, prezintă halenă amoniacală, devine oliguric și cu fenomene intense de retenție azotată. În această fază, atît sedimentul urinar cît și explorările funcționale, nu sînt absolut necesare pentru diagnosticarea bolii, decît ca indici ai gravității sindromului, întrucît, tabloul clinic este suficient de caracteristic pentru definirea bolii.

2° *GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ CRONICĂ (TIP ELLIS II), FORMA NEFROTICĂ*

De obicei, această formă se întîlnește mai frecvent în glomerulonefritele cronic primitive și, mai rar, în cele de origine streptococică. Ele urmează unei forme mai severe de glomerulonefrită acută și trec direct, fără un stadiu de latență, de la forma acută la cea cronică. Și în cazurile unde se schițează o fază latentă, aceasta este mai scurtă decît în forma hipertensivă (Ellis I). Tonea și colab. (15) numesc forme cu debut inaparent, cazurile în care, în antecedentele bolnavului, nu poate fi pusă în evidență nefropatia acută.

Indiferent că boala se instalează direct după o glomerulonefrită acută sau trece printr-o perioadă de latență, sindromul nefrotic se conturează progresiv. Mai întîi, crește proteinuria și apoi treptat, se dezvoltă edemele și tulburările protido-lipidice din sînge. În această fază de debut, hipertensiunea arterială lipsește sau este discretă, probabil din cauza proteinuriei și a tulburărilor de metabolism protidic, care modifică procesul de sinteză a hipertensiogenului.

În faza de stare, sindromul nefrotic îmbracă un tablou clinic și biologic complet. În afară de edeme importante, bolnavii prezintă : proteinurie importantă, hiperproteinemie, disproteinemie (α 2 și β -globulinele crescute și cîteodată și γ 1 globulinele), hipercolesterolemie, hiperlipemie, corpi birefringenți, cilindrii hialini și granuloși precum și hematurie (elemente de inflamație glomerulară). Prezența sedimentului urinar patologic ajută la diferențierea glomerulonefritei difuze cronice de tip Ellis II, de sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime. Reducerea clearance-urilor și modificările densității urinare, a eliminărilor de PSP, retențiile azotate, hipostenurie

etc., demonstrează și participarea tubulară la conturarea simptomatologiei clinico-biologice a bolii.

Examenul histopatologic al fragmentelor recoltate prin puncție-biopsie renală, evidențiază leziuni morfologice importante care permit precizarea bolii. Se observă leziuni caracteristice prin proliferări endo și extracapilare, modificări ale membranei bazale glomerulare sub formă de îngroșări focale sau difuze, îngroșări focale cu aspect nodular a zonelor mezangiale. La unii bolnavi, leziunile de mai sus lipsesc. În aceste cazuri, prognosticul bolii este mai favorabil.

După cum se știe, prognosticul glomerulonefritei cronice de tip Ellis II este mai sever decît al formei Ellis I. De obicei, după mai multe puseuri evolutive, se instalează o insuficiență renală cronică, care se agravează progresiv pentru a ajunge în stadiul terminal într-o perioadă de 7—10 ani.

Spre sfîrșitul evoluției bolii, din cauza proceselor de scleroză glomerulară, proteinuria se reduce treptat, pînă la dispariția ei aproape completă. În locul ei, în unele cazuri, poate apare hipertensiunea arterială. Sînt cazuri în care hipoalbuminemia, edemele și proteinuria pot persista pînă la sfîrșit. Se citează de asemenea cazuri, în care sindromul nefrotic apare mult mai tardiv la bolnavii care prezintă deja hipertensiune arterială și insuficiență renală manifestă. Instalarea acestui sindrom nefrotic se face printr-o proteinurie importantă și apariția unor edeme discrete, hipoproteinemie și hiperlipidemie. Aceste forme au de obicei un prognostic foarte grav, deoarece sindromul nefrotic nu răspunde nici unui fel de tratament. Moartea, în aceste cazuri, survine în decurs de cîteva luni. În celelalte circumstanțe, sub acțiunea unui tratament imunodepresor cu alkilante se pot obține, în puține cazuri, remisiuni sau stabilizări durabile, însoțite de ameliorări funcționale renale concomitente.

Evoluție

În general, evoluția glomerulonefritei difuze cronice este progresivă și se termină cu decesul bolnavului într-un interval de timp variabil între 2—40 de ani de la debutul acut al nefropatiei. Sînt cazuri în care evoluția este și mai lungă trecînd chiar peste limita de 50 de ani (12). Cea mai mare parte a evoluției unei glomerulonefrite difuze cronice se consumă în stadiul de latență (ani sau zeci de ani), ceva mai puțin în perioada de compensare deplină (ani sau zeci de ani), mai puțin (ani) în perioada de insuficiență renală compensată și foarte puțin (luni în stadiul de decompensare) (5) (13). Cele patru stadii amintite nu sînt totdeauna obligatorii. În unele cazuri, perioada de latență poate lipsi ; mai ales în formele clinice

de tip Ellis II, tabloul caracteristic al sindromului nefrotic evoluînd rapid, conduce într-un timp relativ scurt (2—5 ani), la deces. În aceste circumstanțe, maladia îmbracă un aspect evolutiv subcronic. În alte cazuri, evoluția în 4 stadii se păstrează, însă ea este întretăiată uneori de puseuri acute repetate care deteriorează rapid funcția renală, realizînd așa-numita evoluție recurentă (5) (14). Cu ocazia fiecărui puseu acut se accentuează edemele și (sau) hipertensiunea arterială precum și hematuria. Trebuie de subliniat că aceste exacerbări acute ale bolii devin din ce în ce mai severe și sînt determinate de cauze din ce în ce mai neînsemnate. Această hiperergie tisulară la acțiunea unor toxice streptococice sau de altă natură, prin deteriorarea profundă a rinichiului poate antrena rapid moartea bolnavului.

Evoluția bolii depinde și de forma clinică de boală. Glomerulonefritele difuze cronice hipertensive sau de tip Ellis I, evoluează de obicei cronic, într-o perioadă de 3—40 ani, avînd în același timp și un stadiu de latență prelungit. Numai 10% din această categorie de nefropatii au o evoluție cronică, lipsindu-le stadiul de latență sau acesta fiind foarte scurt. Întreaga lor evoluție, în aceste cazuri se desfășoară într-un interval scurt de 2—5 ani, (5). În forma hipertensivă, moartea bolnavului se datorește unor complicații cardio-vasculare (hemoragie cerebrală, insuficiență cardiacă). O evoluție rapidă pot avea și glomerulonefritele cronice de tip Ellis I, care se complică pentru perioade scurte sau lungi cu sindrom nefrotic.

Glomerulonefritele cronice de tip Ellis II (tip nefrotic) evoluează în circa 33% din cazuri, după tipul subcronic. În cazul unei evoluții cronice, perioada de latență este foarte scurtă și în totalitate, durata bolii este mai scurtă decît în forma hipertensivă. Într-o anumită perioadă de evoluție, glomerulonefrita cronică de tip nefrotic poate trece temporar sau chiar definitiv (îndeosebi în faza terminală) în forma hipertensivă de glomerulonefrita cronică de tip Ellis II, decesul se datorește totdeauna unei insuficiențe renale.

În afară de formele de evoluție progresivă, glomerulonefritele cronice pot deveni neevolutive *(forme staționare)* sau chiar se pot vindeca cu sechele (1). Pentru precizarea existenței și evolutivității bolii, în aceste cazuri, este necesară recurgerea la explorările funcționale și îndeosebi a probelor de clearance, deoarece discreția semnelor clinice și urinare nu permit obținerea unor date concludente.

În formele de glomerulonefrită difuză cronică *vindecată cu sechele* (hematurii, proteinurii și hipertensiuni arteriale reziduale), clearance-urile arată valori normale sau cînd au fost anterior modificate, ameliorări sau normalizări. În unele cazuri, clearance-urile rămîn moderat scăzute, nu scad în timpul evoluției. Acest fenomen

demonstrează existența unei sechele funcționale. Precizarea stabilizării procesului este mai dificilă în *formele staționare*. Aici clearance-urile sînt moderat scăzute însă nu se modifică în timpul evoluției bolii. O diminuare a fracției de filtrare indică a evolutivitate a procesului patologic (11). În formele cu evoluție progresivă, în afară de probele de clearance care reprezintă o adevărată biopsie funcțională renală, pentru aprecierea stadiului evolutiv, un rol important îl are puterea de concentrare a rinichiului, care poate pune în evidență gradul distrugerii importante și progresive a parenchimului. Specifică acestei forme este *scăderea filtrației glomerulare* concomitentă cu cea a fluxului plasmatic renal. Este o *falsă redresare a fracției de* filtrare, care diferențiază formele cronice de cele acute și subacute.

Prognostic

Prognosticul bolii este sever. Prognosticul formei hipertensive este mai bun decît al formei nefrotice. Keith și Odel (8) arată că circa 13% din glomerulonefritele cronice de tip hipertensiv se pot stabiliza sau chiar vindeca cu defect ; 10% din cazuri, boala evoluează către forma subcronică, iar în 77% din cazuri, ea duce la moarte în 7—12 ani.

Din cele de mai sus reiese că prognosticul este similar aceluia din hipertensiunea arterială esențială. Excepție fac cazurile în care presiunea diastolică este mult crescută în raport cu cea sistolică.

Prognosticul este cu mult mai sever în forma nefrotică, în care 35,5% din bolnavi au o evoluție subcronică și numai 50% au o evoluție cronică. Și în aceste cazuri, un procent de 14,5% dintre bolnavi se pot vindeca cu sechele sau își stabilizează afecțiunea (5). Pasteur-Vallery Radot și colab. (9) insistă asupra faptului că în ambele forme de glomerulonefrită difuză cronică, orice proces infecțios banal sau o intoxicație medicamentoasă moderată sînt capabile, mai ales în stadiile avansate ale bolii, să determine apariția unei anurii severe și brutale.

Diagnosticul pozitiv și diferențial

DIAGNOSTICUL POZITIV AL GLOMERULONEFRITEI DIFUZE CRONICE se bazează pe existența în antecedente a unei glomerulonefrite difuze acute și pe o serie de semne clinice și funcționale, ce caracterizează fiecare stadiu evolutiv al bolii. Cînd nu se cunosc antecedentele sau ele nu evidențiază vreo nefropatie anterioară, diagnosticul poate fi făcut pe baza asocierii unui sindrom urinar cu unul nefrotic sau vascular și a unui deficit funcțional renal. Trebuie de subliniat că diagnosticul de precizie îl face examenul histologic al fragmentului de rinichi prelevat prin puncție-biopsie renală.

Diagnosticul diferențial trebuie să țină seama de forma clinică, stadiul evoluției și forma evolutivă a bolii. În cazurile unde există antecedente de nefropatie acută, trebuie diferențiată glomerulonefrita difuză cronică de *formele prelungite ale glomerulonefritei difuze acute*. Dificultăți deosebite creează acele glomerulonefrite difuze acute, care după ani de evoluție se pot vindeca. În aceste cazuri, pentru diferențierea acestor forme trebuie să se ia în considerare existența unei asocieri a proteinuriei și hematuriei cu scăderea progresivă a capacității funcționale renale pentru a se stabili momentul trecerii în cronicizare. Semne sigure de cronicizare sînt persistența sau reapariția hipertensiunii arteriale și instalarea tardivă a sindromului nefrotic. În astfel de cazuri, biopsia renală reprezintă actul final decisiv pentru clarificarea acestei diferențieri.

În afară de cele de mai sus, două diagnostice diferențiale care trebuiesc făcute cu glomerulonefrita difuză cronică sînt : hipertensiunea arterială și pielonefrita cronică. Pentru o *nefroangioscleroză* (hipertensiune arterială visceralizată) și contra unei glomerulonefrite cronice pledează următoarele elemente : tipul pletoric al bolnavului, hepertensiune arterială în antecedentele familiale, hipertrofie cardiacă marcată, insuficiență coronariană, arterioscleroză generalizată, azotemie discretă sau absentă și modificări importante ale fundului de ochi. Diagnosticul diferențial este facilitat și de probele de clearance care sînt diminuate în cele 3 grupe de afecțiuni, însă reprezintă între ele unele deosebiri importante. Astfel, filtrația glomerulară este diminuată mai mult în glomerulonefrită în timp ce fluxul sanguin renal este mai redus în angioscleroză, ceea ce face ca în această din urmă afecțiune, fracția de filtrare să fie foarte crescută. Pentru o *pielonefrită cronică* și contra unei glomerulonefrite difuze cronice pledează următoarele semne : piuria, bacteriuria, durerile lombare, anemia, febra, lecucocitoza, viteza de sedimentare a hematiilor crescută, splenomegalia, hipertensiunea arterială discretă, urografia patologică și prezența celulelor Sternheimer-Malbin în urină.

Avînd în vedere că leziunile retiniene evoluează paralel cu hipertensiunea arterială, în caz de pielonefrită cronică ele sînt discrete, în concordanță cu caracterul inconstant și de cele mai multe ori benign al hipertensiunii arteriale care însoțește această boală. Valoarea examenului fundului de ochi este importantă și poate diferența o glomerulonefrită cronică de o nefroangioscleroză, cînd hipertensiunea arterială a evoluat prea multă vreme și la valori tensionale mari, în prima afecțiune. În acest sens nu putem împărtăși opinia lui Reubi și colab. (10), care nu pun nici un fel de bază pe acest exa-

men în diferenţierea celor două afecţiuni. Existenţa unui sindrom nefrotic implică necesitatea diferenţierii glomerulonefritei cronice de alte nefropatii diferite din punct de vedere evolutiv şi terapeutic, cum ar fi glomerulonefroza lipoidică şi glomerulonefritele cronice secundare şi primitive. Prima diferenţiere constă în caracterul impur al sindromului nefrotic şi leziunile histologice obiectivizate prin puncţia-biopsie renală. Diferenţierea glomerulonefritelor cronice primitive şi secundare se face pe baza antecedentelor de glomerulonefrită difuză acută streptococică şi lipsa bolilor cu interesare renală (4). După cum afirmă Costică (4), diferenţierea glomerulonefritei cronice primitive are mai mult un caracter speculativ decît practic, deoarece el nu îmbracă aspecte prognostice şi tratamente diferite. Chiar şi histologia, în afară de glomerulonefrita membranoasă, nu oferă suficiente date pentru a diferenţia aceste nefropatii între ele.

Formele latente de glomerulonefrită cronică, fără deficit funcţional pot fi confundate cu unele proteinurii funcţionale sau cu diferite afecţiuni urologice, cum ar fi de exemplu tuberculoza renală, tumorile maligne renale, litiaza renală etc. Contra proteinuriei ortostatice pledează persistenţa ei în urinele de noapte şi datele furnizate de proba ortostatismului, iar contra unei afecţiuni chirurgicale, absenţa oricăror leziuni decelabile în cursul examenului urologic şi cistoscopic, absenţa bacilului Koch în urină, a hematuriei etc.

Tratament

Tratamentul glomerulonefritelor difuze cronice este puţin eficient. Majoritatea bolnavilor vin la medic în momentul în care intervenţia factorilor terapeutici de care dispune în prezent medicina nu pot influenţa decît foarte puţin evoluţia suferinţei renale. Cu excepţia unor cazuri în care chirurgia este absolut necesară pentru îndepărtarea sau corectarea unor cauze agravante sau chiar determinante ale bolii, tratamentul glomerulonefritelor cronice este esenţialmente medical. El diferă în raport cu stadiul evolutiv al bolii şi cu gravitatea ei. Pentru schematizare, tratamentul glomerulonefritei cronice se împarte în : *profilactic* şi *curativ*.

1° *TRATAMENTUL PROFILACTIC* are o importanţă deosebită în prevenirea apariţiei, după o glomerulonefrită acută, a glomerulonefritei cronice. El constă din tratarea precoce şi corectă a glomerulonefritei difuze acute, evitarea întreruperii tratamentului antiinfecţios înainte de termenul util şi asanarea focarelor de infecţie. Controlul clinic şi urmărirea cu regularitate a sedimentului urinar, precum şi efectuarea periodică a probelor de clearance, sînt mijloace utile pentru prevenirea unei glomerulonefrite cronice. Aceste măsuri trebuiesc întrutotul respectate, mai ales în glomerulonefritele acute vindecate cu defect, deoarece, de multe ori, o proteinurie reziduală trădează un proces încă activ sau stadiul de latenţă a glomerulonefritelor cronice. Este absolut necesar ca la toţi bolnavii şi mai ales la cei care au avut în antecedente o glomerulopatie să se evite frigul, umezeala, efortul fizic şi intelectual şi la orice semn de infecţie să se aplice precoce şi prelungit antibioterapia. În timpul exacerbărilor acute ale unei glomerulonefrite cronice se recomandă bolnavului un regim igieno-dietetic de cruţare a rinichiului şi administrarea de antibiotice (benzatin-penicilină, ampicilină, moldamin etc.) cel puţin timp de 6 luni. Bolnavul trebuie pus la pat în timpul puseelor acute şi menţinut pînă la revenirea, la valorile iniţiale, ale modificărilor ce au precedat infecţia. Folosirea medicamentelor va fi făcută cu multă prudenţă, evitîndu-se total acele cu acţiune nefrotoxică (kanamicina, vancomicina, fenacetina, butazolidina etc.), precum şi vaccinările sau seroterapia.

Complicaţiile glomerulonefritei difuze cronice vor fi tratate corespunzător şi precoce. Se va evita apariţia unor complicaţii determinate de o terapeutică necontrolată, cum ar fi o corticoterapie contraindicată, utilizarea ca diuretic a clortiazidei etc. Trebuie de subliniat că apariţia unei insuficienţe renale în cursul glomerulonefritei difuze cronice nu constituie o complicaţie, ci un moment evolutiv în cursul acestei boli cu mers progresiv. Profilaxia acestei boli nu are scopul de a feri individul, care a suferit o glomerulopatie, de a deveni un bolnav cronic, ci şi acela de a încetini, cît mai mult, evoluţia progresivă a bolii cînd ea a devenit deja cronică.

TRATAMENTUL CURATIV al glomerulonefritei difuze cronice constă din : *măsuri igieno-dietetice* şi *măsuri terapeutice propriuzise* (medicamentoase).

a) TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repaosul la pat, ca şi în glomerulonefrita difuză acută, este necesar numai în perioadele de acutizare. În perioadele de acalmie, bolnavul se poate mobiliza, însă nu poate efectua o muncă fizică grea. În stadiile în care bolnavul nu are semne de insuficienţă renală, are permisiunea de a efectua o muncă fizică sau intelectuală într-un mediu fără umezeală şi răceală. Munca va fi în raport cu gradul reducerii parenchimului renal şi cu gravitatea simptomelor extra-renale (13). Bolnavii cu funcţii renale normale sau numai foarte puţin scăzute, fără edeme şi hipertensiune, pot presta, în cele mai multe cazuri o muncă moderată de maximum 8 ore/zi. Cînd însă funcţia renală se reduce substanţial (filtraţia glomerulară în jur de

50 ml/mn) şi cînd există edeme şi creşteri tensionale mari, munca va fi în general interzisă. În stadiile avansate, munca va fi interzisă, fiind permisă numai în scop psihologic pentru întreţinerea unui moral ridicat. Orice eforturi fizice, în această fază duc rapid la decompensarea bolii. Trebuie de subliniat că momentele psihologice şi sociale ale inserării bolnavului în muncă şi în procesul de instruire (mai ales la copii) sînt foarte dificile atît pentru pacient cît şi pentru medic, care are, în aceste circumstanţe, o mare responsabilitate profesională şi umană. Femeile trebuie să depună în casă o muncă foarte redusă. Sarcina va fi dusă la termen numai dacă funcţiile renale sînt normale şi nu apar simptome clinice extra-renale. La bolnavele cu sindrom nefronic, există un pericol renal chiar dacă funcţiile renale sînt normale. Sarcina reprezintă pentru o bolnavă cu glomerulonefrită cronică un risc, care trebuie cît mai mult evitat. În cazul cînd nu se întrerupe cursul normal al sarcinii, bolnava va trebui să fie permanent controlată medical.

MĂSURILE DIETETICE

S a r e a va fi interzisă numai la bolnavii cu edeme şi hipertensiune arterială. În fazele poliurice, aportul de sare trebuie adaptat pierderilor urinare respective. De exemplu, dacă un bolnav are o diureză zilnică de 2,2 l şi dacă concentrarea de Na în urină este de 70 mval/l, el pierde 70×2,5=175 mval, adică 175×23=mg Na, din care reiese că el pierde de 4,03×2,54=10,2 NaCl. L i c h i d e l e vor fi reduse la bolnavii edematoşi. În faza poliurică, apa va fi permisă în cantităţi care să satisfacă senzaţia de sete. Proteinele vor fi reduse la circa 0,5 g/kilocorp/24 ore, cînd filtraţia glomerulară scade sub 50 ml/mn. Pierderile mari de proteine prin urină vor fi recuperate prin creşterea raţiei de proteine. La copii, cantitatea minimă de proteine va fi de 1 g/kilocrop/zi. G r ă s i m i l e sînt reduse în forma nefrotică a glomerulonefritei cronice.

b) *TRATAMENTUL MEDICAMENTOS*

Tratamentul medicamentos are o importanţă mai redusă decît repaosul şi regimul igieno-dietetic. El depinde de stadiul evolutiv al bolii cît şi de forma clinică de glomerulonefrită cronică.

Tratamentul medicamentos al formei hipertensive de glomerulonefrită cronică. În faza latentă, tratamentul urmăreşte evitarea episoadelor acute infecţioase faringo-amigdaliene, a nefritelor acute şi a tuturor infecţiilor intercurente. Modificările sedimentului urinar în aceste circumstanţe, nu trebuiesc în mod obligatoriu considerate a fi glomerulonefrite acute vindecate cu defect, ci situaţii care pot favoriza cronicizarea unui proces acut, aflat la limita unei reversibilităţi morfo-funcţionale. Din această cauză, este absolut necesară instituirea unui tratament precoce cu antibiotice, ori de cîte ori apare o asemenea situaţie. *În faza de insuficienţă renală compensată* tratamentul are ca scop reducerea metabolismului protidic şi stimularea concomitentă a anabolismului şi la menţinerea în limite permise a valorilor tensionale arteriale. Pentru reducerea retenţiei azotate se folosesc o serie de preparate anabolizante, care sînt capabile să scadă azotul total neproteic, ureea sanguină, creatinina etc. Se administrează astfel, testosteronul în doze de 10—25 mg intramuscular la interval de 2—3 zile, sau alte preparate similare : steranabolul (clortestosteronul), madiolul, atenadiolul. Durata tratamentului depinde de manifestările clinice şi de modificările bioumorale prezente la bolnavi. Hormonii anabolizanţi pot fi utilizaţi timp îndelungat, cu pauze de 7—14—21 zile, între cure. *Medicaţia antihipertensivă* este indicată cînd valorile tensionale depăşesc 170 mm Hg presiunea sistolică şi 110 mm Hg presiunea diastolică. Se preferă medicamentele antihipertensive care nu scad fluxul sanguin renal. În această categorie intră hidrazinoftalazinele, care pe lîngă efectul antihipertensiv, influenţează favorabil şi circulaţia sanguină renală. Singurul lor neajuns constă din scăderea debitului coronarian. În general, se administrează zilnic cîte 100—300 mg hidrazinoftalazine (nepresol apresol, hipopresol) singure sau în asociere cu reserpină (hipazin), precum şi coronarodilatatoare (miofilin, eufilin, oxiflavin, intensain, intenkordin). Pot fi utilizaţi de asemenea nitroderivaţii cu acţiune prelungită (pentalong sau pentaeritroltetranitrat). Majoritatea autorilor sînt de părere că reserpina în doze de 0,1+0,3 mg/zi sau asociată cu hidrazinoftalazina (hipazin, adelphan-Ciba), reprezintă medicaţia de bază ce trebuie administrată bolnavilor cu glomerulonefrită cronică forma hipertensivă. Guanetidina, în doze de 10—30 mg/zi singură sau în asociere cu reserpină poate fi întrebuinţată uneori. Ea are dezavantajul că scade fluxul sanguin renal. Diuretice pot fi aplicate la bolnavi ce prezintă edeme. Se preferă furosemida şi acidul etacrinic, deoarece nu au efect nociv asupra rinichiului. Furosemida (lasix, lasilix, furanthril, furanthral etc.) este diureticul de elecţie în nefrologie. Se administrează sub formă de comprimate de 40 mg (1—3/zi) sau în injecţii intramusculare sau intravenoase în doze de 20 mg. Acidul etacrinic are o activitate mai limitată şi este mai costisitor. Aceste diuretice reduc hipertensiunea şi edemele şi influenţează favorabil cefaleea, ameţelile, anorexia, tulburările vizuale şi digestive, cînd acestea sînt determinate de hipertensiunea arterială şi edeme. Diureticele purinice (teofilina, eufilina, cofeina, teobromina) se vor folosi cu precădere în pauzele dintre cura cu diuretice active. Sînt contraindicate diureticele mercuriale. Diureticele tiazinice pot fi uti-

lizate în formele hipertensive de glomerulonefrită cronică. Nefrixul (hidroclortiazida) se va administra în doze de 50—100 mg/zi, iar ufrixul (tiabutazida), în doze de 5—10 mg. În aceste doze, ele nu produc efecte secundare. Cînd medicația de mai sus nu influențează favorabil evoluția unei glomerulonefrite cronice se poate recurge la aplicarea metodelor de epurație extrarenală. Conducerea corectă a arsenalului terapeutic actual permite obținerea unei supraviețuiri de durată mult mai mare decît în trecut a acestor bolnavi.

Tratamentul glomerulonefritei cronice cu sindrom nefrotic

Tratamentul este asemănător cu cel din sindromul nefrotic cu anumite particularități. De obicei această formă urmează unei glomerulonefrite difuze acute foarte severe. Diagnosticarea precoce și instituirea unui tratament adecvat permite, în unele cazuri, supraviețuiri îndelungate. Din această cauză, depistarea bolii în stadiul de latență (care deseori lipsește) permite aplicarea unor măsuri igieno-dietetice cu rol de cruțare a funcției renale, care au un rol determinant în evoluția ulterioară a maladiei. Regimul alimentar trebuie să fie normo sau moderat hipercaloric pentru a compensa pierderile de proteine. Fără a fi formal contraindicat, regimul hiperproteic trebuie instituit progresiv și gradat prin tatonări repetate. Se recomandă a se începe cu o dietă de 20 g/zi, care se crește săptămînal cu 20 g, după ce s-au determinat valorile tensiunii arteriale, ale ureei sanguine și a clearance-ului ureei. Se ajunge astfel, la necesarul de 1,5—2 g proteine/kilocorp/zi, în funcție de necesitățile metabolice și de pierderile urinare respective. Regimul trebuie să fie hiposodat (pentru a evita retenția hidro-salină), normolipidic, normoglucidic și normovitaminic (7). Cantitatea de lichide și săruri minerale este de obicei normală, în afară de cazurile în care apar edeme evidente. Regimul alimentar capătă un rol corector important în tulburările hidroelectrolitice și metabolice în stadiul de compensare a glomerulonefritei cronice. Apariția edemelor și a modificărilor umorale respective (hipoproteinemie, disproteinemie, hiperlipemie, hipercolesterolemie), accentuarea perturbărilor urinare (proteinurie, cilindrurie, cristali birefringenți etc.) și diminuarea funcțională glomerulară impun corectarea acestor importante tulburări prin medicație diuretică și glicocorticoizi, întrucît regimul dietetic singur nu este suficient în acest stadiu evolutiv.

Diureticele sînt necesare în toate cazurile în care regimul alimentar nu poate duce la reechilibrare hidro-electrolitică. Se recomandă : diureticele tiazidice sau hidroclordiazidele cum ar fi hidroclortiazida 50—75 mg/zi sau tiabutazida (ufrix) în doze de 5—10 mg/zi. Nu se recomandă doze mari, deoarece nu sînt utile și diureza nu crește proporțional cu doza. Diureticele organo-mercuriale (salyrgan, uragan, novurit, mercusal) se utilizează în injecții intramusculare odată la 7—10 zile. Au efect diuretic bun. În pauză vor fi administrate, în caz de necesitate, diureticele tiazidice (nefrix, ufrix). Injectarea diureticelor mercuriale nu se va face în zonele edematiate, preferîndu-se mușchii deltoid sau triceps.

Furosemida și acidul etacrinic și în această formă de glomerulonefrită cronică, au o indicație și o posologie similară cu cele din formele hipertensive. Se mai recomandă diureticele din grupul derivaților purinei și inhibitorii carboanhidrazei. În cazurile însoțite de hiperaldosteronism, se recomandă de asemenea administrarea spironolactonei (aldactona) în doze de 400—600 mg/zi, singură sau în asociere cu alte diuretice. Ca medicație patogenică este indicată corticoterapia. Ea este necesară în majoritatea cazurilor de glomerulonefrită cronică cu sindrom nefrotic. Ea poate aduce ameliorări și chiar vindecări complete. Uneori, din nefericire, se observă apariția unei agravări a leziunilor glomerulare, fapt ce determină pe unii autori să proscrie această medicație. Schema terapeutică este asemănătoare cu cea din sindromul nefrotic pur. Tratamentul merită a fi încercat. El necesită o continuă și strictă supraveghere a bolnavului din punct de vedere clinic cît și a investigațiilor de laborator.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Addis T. :* Glomerular nephritis. McMillan, 1948, N. Y. ; 2. *Aebi H., Wuttrich F. :* Helv. Med. Acta, 1953, 20, 502 ; 3. *Bernier J. J. :* France Médicale, 1956, 12, 15 ; 4. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale. Ed. Medicală, Buc., 1972 ; 5. *Dimitriu C. C., Beroniade V. :* Nefrologie. Ed. Med. Buc. 1963 ; 6. *Ghiulunova N. I., Talenciuk I. P. :* Ter. Arch., 1958, 3, 76 ; 7. *Ionescu-Amza G.* (sub redacția) : Vademecum terapeutic. Ed. Med. Buc., 1971 ; 8. *Keith N. M., Odel H. M. :* JAMA, 1953, 153, 1204 ; 9. *Pasteur-Vallery Radot, Milliez P., Laroche C., Funck-Brentano J. L. :* Presse Méd., 1955, 63, 1663 ; 10. *Reubi F., Novak G., Witner R. ;* Helv. med. acta, 1955, 22, 1 ; 11. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson C-ie, Paris, 1963 ; 12. *Sarre H. :* Die Nierenkrenkheiten. G. Thieme, Stuttgart, 1958 ; 13. *Schück : Ota :* Nephrologie für den praktischen Arzt. VEB, Verlag, 1968, Berlin ; 14. *Tiegermann T., Gheorghescu B., Dulgheru C. :* Medicina internă (Buc.), 1958, 7, 239 ; 15. *Tonea Tr., Guțu A., Cuvin Maria :* Glomerulonefrita difuză acută. Ed. Med. Buc., 1957.

16. GLOMERULONEFRITA MEMBRANO-PROLIFERATIVĂ

Glomerulonefrita membrano-proliferativă este o nefropatie cronică ce face parte din grupul glomerulonefritelor cronice proli-

ferative, caracterizîndu-se din punct de vedere histopatologic, printr-o lezionare concomitentă a diferitelor structuri glomerulare, dintre care cele mai importante sînt proliferarea endocapilară și îngroșarea focală a membranei bazale. Afecțiunea este mai frecvent întîlnită la copil și la adultul tînăr și interesează în egală măsură ambele sexe. Este rar întîlnită înainte de vîrsta de 4 ani ; majoritatea îmbolnăvirilor survin în jurul vîrstei de 8 ani.

Anatomie patologică

La examinarea cu microscopul optic, se constată că majoritatea glomerulilor sînt lezionați. Această lezionare constă dintr-o hipertrofie a ghemului cu îngroșarea concomitentă a pereților capilarelor glomerulare, însoțită de o proliferare a celulelor mezangiale. În unele cazuri, în lumenul capilarelor apar numeroase polinucleare și depozite extra-membranoase voluminoase și spațiate, mai evidente pe versantul epitelial al membranei bazale (16). Unele anse capilare prezintă un aspect hașurat caracteristic depozitelor extra-membranoase. (Fig. 36 a).

Analiza leziunilor parietale permite a se distinge două varietăți de glomerulonefrită membrano-proliferativă (16) :

a) *Glomerulonefrita membrano-proliferativă cu depozite subendoteliale* (tipul I), în care apare distinct un aspect cu dublu contur sau „feuilleté" a pereților glomerulari, rezultat din alunecarea periferică a compușilor celulari și fibrilari ai matricei mezangiale hiperplaziate și cu depozite fibrinoide subendoteliale, și

b) *Glomerulonefrita membrano-proliferativă cu depozite dense intra-membranoase* (tipul II). Acest tip se caracterizează printr-o îngroșare a capilarelor glomerulare, determinată de existența unui depozit intramembranos dens, care ia aspect refringerent, rubanat.

La examenul prin microscopia electronică, se confirmă existența acestor două tipuri de lezionări. Astfel, depozitele subendoteliale sînt situate pe versantul intern al membranei bazale, între lamina densa, care are aspect normal sau subțire, și celulele endoteliale pe care le îndepărtează. Ele sînt adesea segmentare și ca volum, mici. Se pot asocia cu depozite mezangiale mai abundente decît depozitele parietale. Acestea, ca și depozitele subendoteliale, au aceeași structură : granulară, osmiofilă, neargentafină, fapt ce le disociază de lamina densa. Proliferarea mezangială este uneori discretă, alteori intensă, întovărășindu-se totdeauna de o hipertrofie a rețelei membranoide. Celulele mezangiale sînt mari, iar citoplasma lor conține numeroase organite. Expansiuni ale acestor celule se infiltrează frecvent de-a lungul pereților capilari, realizînd cu substanța membranoidă, care le întovărășește, imagini care simulează o dedublare a membranei bazale cu „dublu contur" (16). Depozitele intramembrană sînt elementele care determină îngroșarea pereților capilari. Repartizarea depozitelor în pereții capilari este extrem de neregulată, astfel că segmente de ansă normală sau puțin modificată pot succede sau precede fără nici un fel de tranziție, segmente foarte groase. La bolnavii cu acest tip de glomerulonefrită membrano-proliferativă, grosimea membranei bazale poate oscila între 5—10 000 Ä, iar uneori, chiar 40 000 Ä. Depozitele intramembranoase sînt foarte dense și au pentru argint aceeași afinitate ca și lamina densa. Se mai observă, de asemenea, depozite mezangiale difuze care formează îngrămădiri rotunde, ce impregnează rețeaua membranoidă.

Proliferarea mezangială este foarte intensă și se întovărășește de o hipertrofie considerabilă a rețelei mezangiale și lobularea flocusului. Uneori, leziunile par a fi mixte și în afară de depozite intramembranoase, pot fi observate concomitent și depozite subendoteliale. În lumenul capilarelor, se pot observa numeroase polinucleare. Celulele epiteliale sînt hipertrofiate, nu proliferează, iar fuzionarea pedicelilor este rară segmentară și situată mai ales la locul de contact al lor cu depozitele extra-membranoase.

Imunofluorescența permite atît decelarea depozitelor cît și natura lor. Depozitele sînt constituite din imunoglobuline (în mod constant IgG, mai puțin IgM și excepțional IgA) și din C-globuline (3) (4) (7) (8). Sînt prezenți și au aceeași localizare și alți compuși ai complementului (Clq și C_4). Depozitele au aceeași compoziție și localizare, chiar și după o perioadă de 1—3 ani. În unele cazuri, se observă prezența unei fixări predominante sau exclusive a serului ani β 1C-globulină, la nivelul mezangiului.

Simptomatologie

În ambele tipuri de boală, se pot găsi în antecedente elemente infecțioase, care pot precede boala. Rolul exact al infecției în declanșarea simptomatologiei clinice este foarte greu de stabilit. Originea streptococică a afecțiunii nu a fost stabilită, decît la bolnavii unde depistarea afecțiunii a fost făcută la începutul apariției, cînd mai poate fi precizată natura germenilor infecției, pe baza examenelor bacteriologice sau serologice.

Tabloul clinic al bolii este dominat de o proteinurie însoțită de edeme și hematurie microscopică. În afară de aceste semne foarte importante pentru diagnostic, mai pot fi întîlnite hipertensiunea arterială și insuficiența renală cu alură subacută sau cronică.

Proteinuria ce însoţeşte totdeauna glomerulonefrita membrano-proliferativă este abundentă şi constantă (3—10 g/24 ore). Ea persistă pînă şi în stadiile avansate de insuficienţă renală cronică. De altfel, o proteinurie permanentă sau tranzitorie poate fi singurul simptom care trădează o glomerulonefrită membrano-proliferativă. Hematuria microscopică este observată în toate cazurile. Hematuria macroscopică nu apare decît rar, ea fiind mai frecvent întîlnită în glomerulonefritele focale şi lobulare. Apariţia unui sindrom nefrotic secundar este posibilă în orice moment evolutiv al bolii. El poate fi tipic şi complet din punct de vedere clinic şi biologic sau, din contra, atipic şi incomplet. Sindromul nefrotic secundar glomerulonefritei membrano-proliferative are un caracter impur şi se caracterizează, în afară de semnele clinice şi biologice, prin hipertensiune arterială şi scăderea capacităţii funcţionale renale. În numeroase cazuri, evoluţia capătă un caracter malign, sindromul nefrotic şi hematuria se accentuează, hipertensiunea arterială progresivă şi insuficienţa renală înrăutăţesc starea generală a bolnavului, determinînd decesul în decurs de 6—24 luni. Alteori, evoluţia sindromului impur se face mai lent şi insuficienţa renală cronică se instalează după recăderi repetate ale sindromului nefrotic, în decurs de mai mulţi ani. Sînt cazuri cînd sindromul nefrotic, evoluează prin puseuri ce apar spontan sau după infecţii intercurente, vaccinări, sarcină etc. În aceste circumstanţe, regresia nu este completă şi, în final, insuficienţa renală apare la fel de severă ca şi în formele cu evoluţie lentă.

În glomerulonefrita membrano-proliferativă cu evoluţie subacută, precum şi în unele glomerulonefrite lobulare, hipertensiunea arterială poate fi absentă mult timp, apărînd doar în perioada predeterminată a bolii (10). Prezenţa hipertensiunii arteriale este determinată de distrugerea treptată a parenchimului renal şi de gradul leziunilor vasculare (hialinizări capilare întinse).

Trebuie de subliniat că prezenţa sindromului nefrotic şi îndeosebi a hipertensiunii arteriale are asupra bolii un efect agravant, grăbind apariţia insuficienţei renale cronice şi evoluţia ei.

Vindecarea spontană sau stabilizarea pentru un timp relativ îndelungat a bolii sînt posibilităţi, care depind nu numai de felul şi gradul lezionării renale, ci şi de o serie de elemente mai puţin cunoscute. Se pare că atît în patogeneza bolii cît şi în mersul ei evolutiv, un rol important îl au unii factori imunologici. Astfel, la aceşti bolnavi se întîlneşte o hipocomplementemie, care se traduce printr-o scădere semnificativă a complementului hemolitic total, a C_3, C_5 şi C_7, în timp ce compuşii precoci (C1q, C4, C2) sînt în limite normale.

Tratament

Eficacitatea corticoterapiei este foarte greu de apreciat din cauza heterogenităţii dozelor şi a duratelor de tratament utilizate de diferiţi autori (4) (7) (5) (17) (18), precum şi posibilităţii unei remisiuni spontane în cazuri netratate cu corticoizi sau substanţe imunopresoare. În general, nu se obţine niciodată dispariţia completă şi rapidă a proteinuriei aşa cum se produce în sindromul nefrotic. Se pot observa numai diminuări ale proteinuriei. Creşterea tensiunii arteriale în cursul tratamentului cu glicocorticoizi se datoreşte intoleranţei bolnavilor faţă de această terapeutică. Acest fapt este mai frecvent la bolnavii care prezintă leziuni parenchimatoase, hipertensiune arterială şi insuficienţă renală. După un tratament prelungit cu prednison (în cantităţi mai mari de 30 mg/zi) se pot obţine ameliorări ale proteinuriei, hematuriei, a filtraţiei glomerulare, a vitezei de sedimentare a hematiilor, precum şi a leziunilor histologice. Din cauza rezultatelor terapeutice slabe obţinute cu glicocorticoizi, în prezent există tendinţa de a se renunţa la ei şi a se recurge la imunodepresoare. Rezultatele acestui fel de tratament depind de natura leziunilor morfologice, de vechimea afecţiunii şi de starea funcţiei renale. Imunodepresoarele trebuiesc administrate timp de 4—6 luni. Dacă în urma acestui tratament se obţin rezultate favorabile, el trebuie continuat mai mulţi ani, deoarece s-a observat că după întreruperea lui, boala îşi relua evoluţia anterioară.

Dintre substanţele imunodepresoare cele mai utilizate sînt agenţii alkilanţi : clorambucil (leukeran), ciclofosfamida (endoxan), mecloretamina (caryolisine) şi substanţele antimetabolice ca : 6-mercaptopurina (purinethol), thioguanina, azatioprima (imurel, imuran) etc. Administrarea lor diferă de la autor la autor (6) (17) (18) (29) (32). Aceste medicamente se administrează timp îndelungat (3—6 luni) în funcţie de rezultatele obţinute şi de toleranţa hematologică a bolnavului. În caz de recădere, tratamentul poate fi repetat, însă sub supraveghere severă. Dozele variază de la caz la caz, însă în medie sînt : pentru leukeran de 0,2 mg/kg/zi timp de 2—3 luni, scăzîndu-se la 0,1 mg/kg/zi, încă 4—6 luni, în funcţie de rezultatele obţinute. Bariéty şi Lagrue (6) obţine rezultate bune (50% remisii prin asocierea agentului alkilant cu un antimetabolit (endoxan 2 mg/kg/zi+imuran sau purinethol în doze de 3 mg/kg/zi şi respectiv 1—2 mg/kg/zi). Această asociere poate determina ameliorarea bolii acolo unde agenţii alkilanţi singuri n-au putut modifica evoluţia ei.

Eficienţa unui tratament prin imunodepresoare se apreciază după ameliorarea simptomatologiei clinice (proteinurie, edeme, he-

maturie), biologice (VSH, complementemie), modificarea aspectului histologic, precum și starea funcțională a rinichiului. Se pare că dintre acești indicatori, cel mai puțin influențată este insuficiența renală. Majoritatea autorilor sînt de acord că existența unei reduceri importante a funcției renale constituie o contraindicație formală a tratamentului imuno-depresiv (1) (19) (15) (31) (36). Cînd tratamentul imunodepresiv combinat reușește să reducă inflamația de la nivelul glomerulului, se pot obține rezultate favorabile chiar și în cazurile unde există, în prealabil, o insuficiență renală gravă.

Dat fiind că, corticosteroizii și imunodepresoarele nu sînt utilizate în glomerulonefrita membranoasă pentru proprietățile lor antiinflamatorii ci antiimunologice, pentru combaterea procesului inflamator indus de patogeneza imunitară, se recurge la antiinflamatorii (13) (19) (27) (24). Acest lucru devine mai necesar atunci cînd cu glicocorticoizi și cu imunodepresoare nu s-au obținut rezultate satisfăcătoare. Unii autori recurg la indometacină (indocid) administrînd timp de 6—12 luni cîte 2—3 mg/kg/zi în doze fracționate, în timpul meselor principale, în asociație cu alcaline (trisicalm). De multe ori după încetarea unei cure cu indometacină poate fi observată o recădere care răspunde favorabil la o nouă terapie antiinflamatorie. Trebuie de asemenea insistat asupra efectului minim exercitat de imunodepresoare asupra aspectului histologic, care rămîne neschimbat, chiar și în acele cazuri, în care se notează o remisie favorabilă clinică și biologică. Nu se cunoaște modul intim de acțiune a medicamentului asupra simptomatologiei clinice și biologice. Acceptarea efectului antiinflamator pentru explicarea ameliorărilor semnalate nu satisface complet nevoia unei interpretări pe care o necesită maladia atît de complexă cum este glomerulonefrita membrano-proliferativă și o substanță de genul indometacinei, care posedă atîtea valențe terapeutice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Adams D., Gordon A., Maxwell M. H. :* JAMA, 1967, 199, 459 ; 2. *Antoine B., Faye C. :* Kidney int., 1972, 1, 420 ; 3. *Arakawe M., Kimmelstiel P. :* Lab. Invsst., 1969, 21, 276 ; 4. *Bariéty J., Druet Ph., Loirat Ph., Lagrue G. :* Path. Biol., 1970, 19, 259 ; 5. *Bariéty J., Druet P. :* Ann. Méd., Int., 1971, 122, 63 ; 6. *Bariéty J., Lagrue G. :* Med. Int., 1968, 3, 10, 643 ; 7. *Berger J., Neveu T., Morel-Maroger L., Antoine B. :* Actualités Néphrologiques, Hôp., Necker, Paris, 1967 ; 8. *Berger J., Yaneva H., Hinglais N.:* Actualités Néphrol. Hôp., Necker, Paris, 1971 ; 9. *Cameron J. S., Glasgow E. F., Ogg C. S., White R. H. H. :* Brit. Med., J., 1970, 4, 7 ; 10. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale. Edit. Medicală, Buc., 1972 ; 11. *Churg I., Grishman E. :* Ann. intern. Med., 1972, 76, 479 ; 12. *Ehrenreich Th., Churg J. :* in Pathology Annual 1968, N. Y., Appleton-Century-Crofts edit. ; 13. *Fieschi A., Bianchi V., Ghirardo G. :* Int. Congr. Series. Nr. 82. Excerpta Medica, 1964 ; 14. *Gewurz H., Pickering R. J., Mergenhagen S. E., Good R. A. :* Int. Arch. Allergy appl. immunol., 1968, 34, 556 ; 15. *Gruppe W. B., Heymann W. :* Am. J. Dis. Child., 1966, 112, 448 ; 16. *Habib R., Loirat C., Gubler M., Lévy C. :* Actualités Néphrologiques Hôp., Necker, 1974, 157 ; 17. *Lagrue G., Bariéty J., Halpern B., Milliez P. :* Rev. Prat., 1967, 1, 1877 ; 18. *Lagrue G., Bariéty J., Jacquillat C., Milliez P. :* Chimiothérapie prolongée des syndromes néphrotiques et de certaines néphropathies glomérulaires. Thérapeutique, 1 vol., Bichat, 1964, p. 1 ; 19. *Lange K. :* Proc. 4th Intern. Congress Nephrol. Stockholm, 1969, vol. 3, p. 102 ;
Lange K. : Proc. 4th Intern. Congress Nephrol. Stockholm, 1969, vol. 3, p. 102 ; 20. *Lavy M., Loirat S., Habib R. :* Biomedecina Express, 1973, 19, 447 ; 21. *Lewis E. J., Carpenter C. B., Schur P. H. :* Ann. int. Med., 1971, 75, 555 ; 22. *Mathew J. H., Kinkaid-Smith P. :* Am. Soc. Nephrol. Washington Abstracts, 1971, 51 ; 23.*McCheskey R. T.:* Exp. Med., 1971, 134, 2 428 ; 24. *Miechelsen P., Verberckmoons R., Hemerijckx :* Proc. 4th int. Congress Nephrol. Stockholm, 1969, vol. 3, p. 92 ; 25. *Michael A., Westberg N., Fish A., Vernier R. L. :* J. exp. Med. 1971, 75, 134, 208 ; 26. *Muhin N. A. :* Tratamentul imunosuoresiv al nefritelor. Bul. Infor., 1971, 2 ; 27. *Phelps P., McCarty D. :* J. Pharm. exp. Therap., 1967, 188, 546 ; 28. *Roger P. et coll. :* Pédiat., 1962, 38, 173 ; 29. *Shearn M. A. :* New Engl., P. Med., 1965, 273, 943 ; 30. *Sprago B., Arnold J. :* Ann. N. Y., Acad. Sci, 1960, 86, 1 043 ; 31. *Swanson M., Schwartz R. ;* New Engl., J. Med., 1967, 277, 163 ; 32. *West D., Hong R., Holland N :* J. Péd., 1966, 68, 516 ; 33. *West C. :* Nephron, 1973, 11 ; 34. *West C. :* Nephron, 1970, 7. 193.

17. GLOMERULONEFROZA LIPOIDICĂ

Sindroamele nefrotice primitive și pure cu leziuni glomerulare minime

Aceste nefropatii glomerulare se caracterizează printr-un debut acut și o simptomatologie clasică de nefroză lipoidică pură. Se întîlnesc la orice vîrstă (67), însă cel mai frecvent, la indivizii tineri între 2—8 ani. Sînt de două ori mai frecvente la bărbați decît la femei. De obicei apariția sindromului nefrotic este inopinată ; în alte cazuri, afecțiunea este precedată de un factor declanșant, care permite detectarea proteinuriei. În numeroase cazuri, episoade alergice, infecții bacteriene sau virale respiratorii sau generale, vaccinări și unele medicamente, pot fi incriminate în apariția bolii.

Diversitatea acestor factori favorizanţi şi cauzali le infirmă orice specificitate. Trebuie de subliniat că streptococul hemolitic nu pare a juca vreun rol în declanşarea bolii.

Anatomie patologică

La microscopia optică nu se observă nici o modificare a glomerulilor sau numai anomalii minime. Examinarea fragmentelor renale prelevate prin biopsie evidenţiază însă fuzionarea pedicelilor epiteliali, leziune caracteristică şi prezentă în toate cazurile însoţite de proteinurie importantă. În afară de aceste modificări, podocitele mai pot prezenta un număr mare de vacuole citoplasmatice şi microvilozităţi periferice. De obicei, citoplasma celulelor endoteliale este mai turgescentă în zona laminei fenestrate. La acest nivel, se remarcă dispariţia unui număr apreciabil de „pori". Proliferarea endocapilară este moderată limitîndu-se mai ales la celulele mezangiale. Localizare mezangială au şi îngroşările discrete centrolobulare determinate de hiperplazia reţelei hialine mezangiale (19). (19). De cele mai multe ori, aspectele histologice rămîn nemodificate chiar cînd evoluţia este îndelungată. În unele cazuri, se poate produce cu timpul o hialinizare glomerulară focală şi neregulată şi sclerozarea consecutivă a lor. Aceste modificări determină la unii bolnavi, apariţia unei insuficienţe renale cronice, eventualitate rară, însă posibilă. Imunohistochimia nu pune în evidenţă nici o fixare glomerulară a serurilor anti-imunoglobuline, anti β 1C-globulină şi anti-fibrinogen. După Reubi (67), la nivelul glomerulilor pot fi întîlnite două tipuri de leziuni : a) *în nefrita lipoidică pură sau nefrita membranoasă,* leziunile interesează în mod deosebit membrana bazală, care apare îngroşată, omogenă. La examenul cu microscopul electronic, se pot observa breşe în această membrană şi o distorsiune a podocitelor la acest nivel ; b) *în nefrita lobulară (nefrita intra-capilară sau tipul mixt de glomerulonefroză)* apar leziuni care amintesc pe cele din glomeruloscleroză diabetică. Membranele bazale prezintă o disociaţie lamelară, ansele capilare sînt deformate. În afară de aceste modificări, pot fi observate proliferări celulare, mai ales endoteliale, la nivelul flocusului. După o evoluţie îndelungată, capsula poate fi invadată de procesul proliferativ (4) (25) (80) (85). La nivelul tubilor, în ambele tipuri lezionale, se pot observa : degenerescenţă granulară, vacuolizare şi steatoză. Se mai întîlneşte un edem interstiţial. Vasele nu participă decît în ultimul stadiu evolutiv şi mai ales în tipul lobular (Fig. 37).

Etiopatogenie

Majoritatea autorilor admit că într-un număr important de cazuri, pot juca rol o serie de factori toxici endogeni sau exogeni, însă valoarea lor etiologică nu a putut fi cu certitudine demonstrată. S-au incriminat ca factori toxici declanşatori ai sindromului nefrotic, bismutul, mercurul, aurul, 6-mercaptopurina, trimetadiona, penicilinamina etc. (5) (21) (26) (28). În alte cazuri, în producerea glomerulonefrozei lipoidice un rol important îl pot avea infecţiile cronice cum ar fi tubercoloza, sifilisul, malaria (41) (71) (73), infecţilie respiratorii acute şi factorii alergici (27) (59) (71). Ca factori favorizaţi, în afară de vîrsta tînără, mai pot avea rol important cei meteorologici, printre care frigul şi umezeala.

Mecanismul patogenic care determină apariţia leziunilor morfologice şi funcţionale nu este bine cunoscut. Majoritatea teoriilor vechi situau cauza bolii în afara rinichiului, plecînd de la faptul că tulburările biochimice ce caracterizează afecţiunea s-ar produce în afara lui. Astfel de teorii au fost susţinute de Munck (1913), care considera nefroza lipoidică ca o tulburare a metabolismului lipoprotidic cu formarea unor cenapse atipice, teoria disproteinemiei sau paraproteinemiei primare a lui Wuhrmann şi Wunderly (1950), teoria hipotiroidiei a lui Epstein (1926), teoria hipofuncţiei corticosuprarenale a lui Kuchmeister (1954) etc. (47).

Cercetările experimentale care au reuşit să reproducă la animal sindromul nefrotic prin administrarea unor agenţi chimici nefrotoxici sau seruri heteronefrotoxice, demonstrează că întrebuinţînd acelaşi agent, se pot produce în funcţie de doză şi de reactivitatea generală şi locală a organismului leziuni de nefrită sau de nefroză. Acest fapt arată fără nici un fel de dubiu, identitatea mecanismelor care produc glomerulonefrita acută şi glomerulonefroza, în clinica umană (21) (47). Pe baza acestor date se poate susţine ipoteza existenţei unui mecanism imunologic de declanşare a tulburărilor morfo-funcţionale din glomerulonefroză. În sprijinul acestei teorii vine şi scăderea complementului seric şi creşterea cantităţii de globuline în glomerulul nefrotic uman (82). Prin această experienţă s-ar putea explica concepţia unităţii glomerulonefritei membranoase (glomerulonefroza primitivă pură) cu cea lobulară (glomerulonefroza cu insuficienţă renală sau nefroza-nefrită).

În timp ce asupra patogenezei glomerulonefrozei lipoidice mai există discuţii, fiziopatologia acestei afecţiuni este mai bine înţeleasă. Leziunile glomerulare existente în această afecţiune, care sînt ab-

sente în microscopia optică, şi prezente numai în cea electronică, antrenează, pe de o parte, tulburări de permeabilitate, care sînt răspunzătoare pentru proteinurie şi lipurie, iar pe de altă parte, reducerea facultativă a filtraţiei glomerulare şi fluxului plasmatic renal. Natura specială a alteraţiilor membranei bazale face ca numai cu totul excepţional, să existe hematurie. Absenţa frecventă a proliferării celulare permite a se înţelege că de multe ori, fluxul sanguin renal nu este afectat. Originea glomerulară a proteinuriei este dovedită de dependenţa excreţiei urinare de proteine, de valoarea lor plasmatică. Reubi (67) arată că injectarea intravenoasă, la un nefrotic timp de cîteva zile de albumină concentrată, determină o creştere a concentraţiei de proteine în urină, proporţională cu concentrarea lor plasmatică. S-a dovedit că leziunile tubulare din cursul sindromului nefrotic sînt secundare celor glomerulare fiind determinate de o reabsorbţie masivă de proteine şi lipide din filtratul glomerular. Acest fenomen întrevăzut încă din 1913 de către Weltman şi Biach (83), a fost ignorat multă vreme şi şcoala germană a lui Volhard şi Fahr bazîndu-se pe concepţiile lui Fr. Müller, au considerat atît nefroza lipoidică cît şi celelalte sindroame nefrotice, pure şi impure leziuni degenerative tubulare (infiltraţia lipidică tubulară fiind considerată ca un proces degenerativ.) Au trebuit să intervină cercetările lui Govaerts, Gordier (32), a lui Govaerts şi Lambert (24), şi alţii, pentru a modifica această concepţie arătînd că celulele epiteliale tubulare nu-şi pierd vitalitatea decît atunci cînd sînt complet invadate de colesterol. În afară de aceasta, s-a demonstrat că celulele tubilor de salamandră pot reabsorbi substanţele coloidale cu molecule mari, care apoi apar în interiorul celulelor epiteliale. Lambert numeşte acest fenomen cu termenul de „athrocitoză" adică o reabsorbţie urmată, în sînul citoplasmei, de fenomene secundare de concentraţie şi de floculaţie care dau naştere la formaţii granulare. S-a putut de asemenea produce o degenerescenţă „în picătură" injectîndu-se intravenos la şoareci, ovalbumină. Aceste argumente şi analogii determină majoritatea patologiştilor să considere leziunile tubulare ale nefrozei lipoidice secundare unei reabsorbţii.

Întrucît la capitolul rezervat sindromului nefrotic au fost analizate patogeneza şi fiziopatologia principalelor tulburări clinice şi bio-umorale, nu se va insista din nou asupra acestor fenomene complexe şi încă incomplet precizate.

Faptele de observaţie clinică şi cercetările experimentale arată că la nefrotici, bilanţul apei şi a electroliţilor este foarte mult tulburat. Aceşti bolnavi reţin mai mult sodiu decît apă şi în cazul unei remisii, debaclul sodic este superior celui hidric. De asemenea, nefroticii au o hipokaliemie reacţionînd bine la diureticele de genul diamoxului, furosemidei şi celor mercuriale. În sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare minime, azotemia este în limite normale, ea crescînd atunci cînd, din cauza hipovolemiei, filtratul glomerular scade sub 20—30 ml/mn.

Hipertensiunea arterială apare numai în mod excepţional ; ea se observă mai frecvent în glomerulonefroza lobulară.

Simptomatologie

Debutul bolii este de obicei insidios, manifestîndu-se prin edeme ce îmbracă caracterul edemelor renale. În general, sînt foarte importante, putîndu-se generaliza (anasarcă) şi însoţi de revărsări pleurale şi peritoneale. Bolnavii sînt palizi din cauza anemiei moderate, a cărei explicaţie este greu de găsit. Ei mai prezintă oboseală, inapetenţă şi sete crescută ; uneori, dispnee. În unele cazuri apar adevărate „crize abdominale", caracterizate prin diaree, durere şi flatulenţă. Se remarcă prezenţa unei oligurii (250—300 ml/zi), cu urini concentrate şi spumoase cu densitate crescută (1035), proteinurie masivă de 50—60 g‰, cilindri hialini şi granuloşi, cristali birefringenţi de colesterol şi cu totul excepţional, hematurie. Electroforeza urinară arată o preponderenţă a serinelor şi a globulinelor din fracţiunea α 1. Tensiunea arterială este normală, în afară de puseele evolutive, în care poate fi observată o creştere a ei. Ea poate reveni la normal în cursul tratamentului cu glicocorticoizi. Nu poate fi diferenţiată o nefroză lipoidică de o glomerulonefrită difuză numai pe baza existenţei unei hipertensiuni arteriale, deoarece, chiar în nefrozele lipoidice ale copiilor se pot observa creşteri tensionale tranzitorii. Cordul este de obicei, în limite normale. Pe electrocardiogramă pot fi observate unele modificări cum ar fi ST coborît, unda T negativă (edem miocardic, tulburări electrolitice, miocardoză ?). La unii bolnavi, electrocardiograma este normală. Fundul de ochi este normal în afară de puseele acute. Modificările fundului de ochi dispar odată cu normalizarea tensiunii arteriale. Viteza de sedimentare a hematiilor este foarte accelerată, oscilînd între 120—140 mm la oră. Este un indice foarte fidel pentru evoluţia bolii.

Modificările biologice din sînge cele mai importante şi caracteristice sînt hipoproteinemia, hiposerinemia şi hipercolesterolemia.

Valorile protidemiei totale oscilează între 3—5 g% şi numai rareori pot scădea sub 3% ; albuminele ating valoarea medie de $1{,}7 \pm 0{,}4$ g la 100 ml, putînd scădea sub 1 g%. Creşterea α_2 şi β-globulinelor şi scăderea γ-globulinelor este caracteristică. Această con-

stelație protidică este tipică și nu se întîlnește nici într-o altă afecțiune.

Hiperlipidemia se cunoaște după aspectul lactescent al serului. Ea poate atinge valori extrem de mari. Colesterolul variază între limite normale și valori ce depășesc 15 g‰. Sînt crescute de asemenea fosfolipidele și grăsimile neutre. Valorile complementului seric sînt cuprinse între limitele normalului cu excepția bolnavilor ce prezintă rezistență la tratamentul cu corticoizi și la care se găsesc pe fragmentele de rinichi, depozite de IgG și β 1C-globulină (17). Hiperazotemie nu se întîlnește decît extrem de rar și mai ales în formele lobulare și în ultimul stadiu evolutiv. Calcemia este scăzută (sub 6 mg %), însă dat fiind că deficitul acestui cation se face pe seama calciului legat de proteine, numai cu totul excepțional, se pot observa crize de tetanie. Scăzute sînt de asemenea și valorile plasmatice ale cuprului, potasiului și fierului. Există o tendință de hipercloremie și hiponatremie. Probele funcționale hepatice sînt de obicei normale. Metabolismul bazal poate fi normal, scăzut sau crescut.

Determinarea selectivității proteinuriei are o importanță deosebită atît pentru diagnostic cît și pentru prognosticul glomerulonefrozei lipoidice. Bolnavii care prezintă un mare grad de selectivitate, adică acei care excretă cu exclusivitate proteine cu o greutate moleculară scăzută, de obicei răspund foarte bine la corticoterapie. La cei care există un mare grad de neselectivitate, adică excreția prin urină conține proteine cu greutate moleculară mare și mică, au un prognostic defavorabil și nu răspund bine la tratamentul cu glicocorticoizi.

Studiul funcțiilor renale prin probele de clearance îmbracă 3 aspecte :

— la unii bolnavi, clearance-urile sînt normale sau supranormale ;

— la unii bolnavi se observă o scădere a filtrației glomerulare în timp ce fluxul plasmatic renal este normal ;

— la alții, atît filtrația glomerulară cît și fluxul plasmatic renal sînt scăzute.

Complicații

Bolnavii cu sindrom nefrotic au o susceptibilitate deosebită la infecții. Această susceptibilitate crește în timpul perioadei edemelor. Cea mai comună complicație este peritonita, care se însoțește de bacteriemie și celulită. Prezența ascitei poate masca semnele clasice ale peritonitei. Peritonita trebuie suspectată ori de cîte ori

un bolnav cu edeme este febril și prezintă o stare generală proastă. În cursul evoluției bolii pot apare iritații și infecții ale pielii. Ele sînt localizate în jurul organelor genitale, ochi și în alte regiuni unde se produc presiuni sau iritații mecanice. De multe ori, poate fi întîlnită o infecție erizipelatoasă deosebită de erizipelul clasic prin faptul că este mai puțin dură și nu are o margine tranșantă. În cele mai multe cazuri, agentul cauzal nu poate fi cunoscut. Din cauza distensiei abdominale și eventual a revărsării pleurale, bolnavii pot prezenta tulburări respiratorii, care, uneori devin chiar alarmante. La copii se întîlnește, mai ales în cazurile cu evoluție prelungită, o denutriție, determinată atît de inapetență cît și de pierdere de proteine prin urină. Această malnutriție este disimulată de edem ; prezența ei poate fi sugerată de modificările de la nivelul sistemului pilos. În pofida unei malnutriții, nu se observă tulburări în ceea ce privește creșterea, atunci cînd nu s-au administrat doze mari de steroizi. Frecvent pot fi observate tulburări gastro-intestinale. Diareea apare mai ales în perioada dezvoltării edemelor și se datorește edematierii pereților intestinali.

De obicei, volumul sanguin este scăzut. Deshidratarea, pierderile de sînge, terapeutica activă hipotensivă și cu diuretice active, pot precipita apariția șocului hipovolemic. La acestea pot contribui și tulburări în sistemul hipotalamo-pituitaro-suprarenal.

Evoluție și prognostic

Dacă afecțiunea nu este tratată, un număr oarecare de bolnavi cu glomerulonefrită lipoidică se pot remite spontan vindecîndu-se complet de suferința lor. Acest număr poate trece peste 50% din cazuri la copii și mai coborît la adulți. Dacă nu apare această vindecare, boala urmează o evoluție întretăiată de remisiuni, progresînd mereu simptomatologic și morfologic și, în final, se soldează cu deces prin uremie. Evoluția este determinată, în cea mai mare parte, de natura și extensia leziunilor. Întrucît boala începe insidios, este greu de urmărit evoluția în timp a ei. De la apariția proteinuriei și a edemelor și instalarea tabloului complet al bolii se scurg săptămîni sau chiar luni. În ceea ce privește posibilitățile evolutive, Reubi (67) distinge 4 tipuri :

a) În unele cazuri, boala se poate prezenta ca un puseu unic, care se vindecă complet fără a lăsa urme. În acest tip, intră glomerulonefrozele pure ale copilului și numai excepțional, cele ale adultului.

b) În unele cazuri apar pusee acute întretăiate de remisii complete. Și în aceste circumstanțe, poate fi vorba de glomerulonefroze lipoidice pure.

c) În alte cazuri, sindromul nefrotic, de o durată variabilă, se însoțește de o deteriorare progresivă și imensurabilă a funcției renale ; în aceste cazuri, ar fi vorba de forme lobulare cronice progresive.

d) La alți pacienți, puseele sînt separate de remisii parțiale sau complete, însă, în intervalul liber, mai subzistă un deficit funcțional renal. Se observă această situație în formele lobulare cu leziuni stabilizate sau lent evolutive.

Așadar, glomerulonefroza lipoidică se poate vindeca, stabiliza sau evolua spre o insuficiență renală progresivă. Încă nu se poate preciza dacă evoluția spre insuficiență renală este limitată numai la forma nodulară sau dacă glomerulonefrozele pure (membranoase) scapă acestei individualități. De multe ori, decesele unor bolnavi cu glomerulonefrită cronică întovărășită de sindrom nefrotic, au fost confundate cu glomerulonefrozele, fapt ce a determinat interepretări statistice eronate. Nu se poate răspunde cu precizie dacă opinia lui Bell că glomerulonefroza pură poate trece insidios în stadiul de glomerulonefrită cronică, este sau nu adevărată și nici a lui Zollinger, care admite că există o deosebire nu numai morfologică ci și etiopatogenică și evolutivă între glomerulonefroza membranoasă și cea lobulară.

Diagnostic pozitiv și diferențial

DIAGNOSTICUL POZITIV este ușor de făcut și se bazează pe existența unei proteinurii masive, a edemelor importante, a hipo și disproteinemiei cu creșterea α 2 și β-globulinelor și pe hiperlipidemie. În perioadele de remisiuni parțiale, el este mai greu de precizat.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL trebuie făcut cu următoarele afecțiuni :

a) *Hipoproteinemiile esențiale* (așa-zisele nefroze fără nefroze) se deosebesc de nefroza lipoidică prin faptul că prezintă o hipoproteinemie globală fără disproteinemie. Rinichii sînt din punct de vedere morfologic și funcțional, normali. Nu se observă proteinurie și hipercolesterolemie. Acești bolnavi prezintă, de obicei, hipocratism digital.

b) *Hipoproteinemiile simptomatice* apar în edemul de foame, sprue și casexia canceroșilor.

c) *Proteinuria canceroșilor* (mai ales în cancerul bronhopulmonar) se caracterizează prin edeme, hipoprotidemie, proteinurie, absența hipercolesterolemiei, hiperglobulinemie totală și prezența unei tumori.

d) *Edemul trofic Meige-Millroy* se caracterizează prin prezența unui edem elefantiazic la membrele inferioare, absența albuminuriei și caracterul ereditar al maladiei.

e) *Ciroza hepatică* se caracterizează, în afară de edeme, prin hiposerinemie, hipergamaglobulinemie și absența hipercolesterolemiei.

f) *Tromboza venoasă sau tromboflebita gambelor,* mai ales la începutul instalării unei glomerulonefroze, poate preta la diagnostic diferențial.

g) *Cancerul primitiv al ficatului* se caracterizează prin prezența unei hepatomegalii dure și neregulate, creșterea fosfatidelor ce depășesc valorile colesterolului și a grăsimilor neutre, creșterea beta și gama-globulinelor și proteinurie discretă.

h) *Insuficiența cardiacă.* În cursul acestei afecțiuni, pot apare edeme și proteinurie. Diagnosticul se sprijină pe existența unei cardiopatii decompensate, pe comportamentul clearance-urilor (diminuarea fluxului plasmatic renal este mai mare decît filtrația glomerulară) și pe răspunsul favorabil al proteinuriei la tratamentul digitalic și diuretic.

După diagnosticarea unei glomerulonefroze lipoidice, este necesară rezolvarea a trei probleme importante : a) *de separat nefroza lipoidică de alte cauze cu sindrom nefrotic* (alte glomerulopatii cu sindrom nefrotic).

b) *de deosebit glomerulonefroza lipoidică pură* (membranoasă cu leziuni minime) *de glomerulonefroza lobulară* și

c) *de apreciat stadiul evolutiv al bolii și sensul evoluției.*

Diagnosticul diferențial dintre glomerulonefroza lipoidică și alte glomerulopatii cu sindrom nefrotic

În afară de glomerulonefroza lipoidică (membranoasă) și cea lobulară, alte nefropatii și în deosebi glomerulopatii cu sindrom nefrotic sînt :

a) *Glomeruloscleroza diabetică* (sindromul Kimmelstiel-Wilson) prezintă următoarele caractere esențiale : existența unui diabet cu evoluție lungă și rău echilibrat, deteriorarea funcțiilor renale (evidențiate prin clearance-uri), existența unei retinopatii diabetice, hipertensiune arterială, ficat mare și steatozic, existența unui sindrom nefrotic mai puțin accentuat și atipic.

b) *Glomerulonefroza amiloidică* se caracterizează prin prezența în antecedentele bolnavului a unor boli ce pot genera amiloza, hepato-splenomegalie, diaree, funcții renale diminuate, proba lui Benhold-Paunz pozitivă și aspectul histologic caracteristic.

c) *Nefropatia lupică* se deosebește de cea lipoidică prin examenul feței și a degetelor, febră, leucopenie, anemie, dureri articulare și prezența celulelor L.E.

d) *Unele glomerulonefrite post-infecțioase* pot prezenta în mod tranzitoriu un sindrom nefrotic. Anamneza, simptoamele de debut și modul de evoluție le pot deosebi de o nefroză lipoidică cronică d'emblée.

e) *Tromboza venei renale* este o afecțiune rară, care se poate întovărăși cu un sindrom nefrotic cînd este bilaterală și apare insidios. Angiografia renală are mare valoare pentru precizarea diagnosticului.

f) *Maladia periodică* (epanalepsia mediteraniană) este o boală rară și misterioasă ce se caracterizează prin pusee febrile, crize abdominale, dureri articulare. Boala are caracter ereditar și familial. Se poate complica cu o nefrită progresivă cu sindrom nefrotic.

g) *Nefropatia din mielomul multiplu* (plasmocitom) poate prezenta un sindrom nefrotic. Se diferențiază de alte sindroame nefrotice prin prezența în urină a albuminelor Bence-Jones.

h) *Nefropatia gravidică* primară poate îmbrăca aspectul unui sindrom nefrotic, ce apare în al treilea trimestru al sarcinii. Absența în antecedente a unei nefropatii și vindecarea după naștere pledează în favoarea diagnosticului de nefropatie gravidică.

i) *Glomerulonefrita difuză* poate facilita apariția unui sindrom nefrotic în orice stadiu evolutiv al ei. Cel mai frecvent, sindromul nefrotic este întîlnit în stadiul cronic sau de latență a unei glomerulonefrite difuze.

Diagnosticul formelor histopatologice de sindrom nefrotic primitiv

Deși tabloul clinic și umoral al sindromului nefrotic primitiv se diferențiază foarte puțin în diferite forme histopatologice răspunzătoare de apariția lui, totuși, unele caractere permit o diferențiere clinică înainte de cea anatomică, care, după cum se știe, reprezintă criteriul cel mai eficace de diferențiere și diagnosticare.

1) *Sindromul nefrotic cu glomeruli normali sau cu leziuni minime* (nefroza lipoidică ; glomerulonefroza lipoidică) apare mai ales la copil și din punct de vedere clinic, se manifestă ca un sindrom nefrotic pur prezentînd edeme accentuate, proteinurie importantă și perturbări protidolipidice. De obicei, hematuria este absentă sau discretă. Majoritatea bolnavilor reacționează favorabil la corticoterapie.

2) *Sindromul nefrotic cu leziuni membranoase sau extra-membranoase* se observă mai ales la adult și tabloul clinic se aseamănă cu cel din sindromul nefrotic pur, cu singura deosebire că hematuria poate depăși valoarea de 10.000 hematii pe minut. Nu se însoțește de insuficiență renală și poate evolua spontan spre remisie completă. Numai în unele cazuri, corticoterapia este eficientă. Această formă, beneficiază de remisie completă după tratament cu substanțe imunodepresoare.

3) *Sindromul nefrotic cu leziuni glomerulare proliferative* poate fi întîlnit la orice vîrstă și este precedat de diferite infecții de focar. În acest subgrup pot fi întîlnite mai multe forme anatomice (89) : *leziuni glomerulare proliferative intercapilare, leziuni glomerulare membrano-proliferative extra-capilare* și *leziuni glomerulare proliferative lobulare*. Acest din urmă aspect morfologic, individualizat de Allen (7) prezintă o serie de caractere care permit explicarea unor manifestări clinice specifice (18) : accentuarea lobulării flocusului glomerular într-un număr de 4—6 lobuli, existența unui glomerul hialin în centrul fiecărui lobul, hipercelularitatea endocapilară (determinată de proliferarea celulelor endoteliale și mai ales axiale), mărirea în totalitate a glomerulului.

De obicei, bolnavii cu aceste leziuni prezintă un sindrom nefrotic impur. Hematuria este constantă ca și hipertensiunea arterială și insuficiența renală. Aceste trei criterii nu au decît o valoare limitată. Evoluția bolii depinde de vechimea ei și de extinderea leziunilor. De obicei evoluția se face către insuficiență renală cronică. Durata bolii variază : la unii bolnavi ea durează ani și chiar decenii, în timp ce la alții, doar cîteva luni. Corticoterapia s-a dovedit a fi ineficace și foarte greu de suportat. Ameliorări au fost obținute cu substanțe imunodepresoare, mai ales în cazurile care nu depășesc 2 ani de la debut.

Stadiul evolutiv și sensul evoluției glomerulonefrozei lipoidice

O glomerulonefroză lipoidică poate evolua către o remisie completă în mod spontan sau prin tratament. În caz de remisie completă, proteinuria dispare complet sau subzistă numai sub formă de urme. Se normalizează fracțiile lipido-protidice și VSH-ul. În caz de remisie parțială, mai persistă o proteinurie de 1—3 g‰, hipercolesterolemie de 300—400 mg% și o accelerare moderată a VSH-ului. Pentru verificarea vindecării este necesară efectuarea clearance-urilor.

Reubi afirmă că în aceste boli, metoda clearance-urilor furnizează date pe care nici un alt mijloc de diagnostic nu le poate aduce.

Tratamentul glomerulonefrozei lipoidice (glomerulonefroza cu leziuni glomerulare minime)

Glomerulonefroza lipoidică se poate vindeca spontan, după intervenţia unui factor infecţios (rujeolă, bronhopneumonie, hepatită acută) sau în urma tratamentului medicamentos. Obiectivele principale ale tratamentului constau *din influenţarea procesului patologic* şi *diminuarea edemelor.*

1. *TRATAMENTUL CARE ARE DREPT SCOP INFLUENŢAREA ÎNSUŞI A PROCESULUI MORBID*

Procesul morbid care determină apariţia sindromului nefrotic poate fi influenţat printr-o medicaţie, care are drept scop reducerea permeabilităţii glomerulare anormale. Acest obiectiv poate fi realizat prin utilizarea glicocorticoizilor şi a substanţelor imuno-depresoare.

a) *Glicocorticoizii* introduşi în 1950 în terapeutică şi-au ocupat un loc de prim ordin în arsenalul terapeutic al sindromului nefrotic (12) (24) (30). Rolul deosebit al glicocorticoizilor în tratamentul sindromului nefrotic s-ar datora unei acţiuni directe asupra leziunilor glomerulare, diminuînd proteinuria prin corectarea hiperpermeabilităţii de la nivelul membranei bazale şi creşterea capacităţii de reabsorbţie de la nivelul tubilor (89). Nu se cunoaşte modul în care este influenţată permeabilitatea glomerulară. Există păreri care admit că glicocorticoizii pot diminua calibrul porilor membranei bazale sau reduce intensitatea reacţiei antigen-anticorpi. Se mai ştie de asemenea că glicocorticoizii pot provoca o trecere a apei celulare către spaţiul extra-celular, mărind volumul plasmatic şi blocînd, prin mecanism de feed-back, secreţia de aldosteron. Creşterea volumului plasmatic determină mărirea diurezei datorită intensificării filtraţiei glomerulare şi a fluxului sanguin renal.

Corticoterapia este indicată în următoarele tipuri histopatologice de glomerulonefroze (89) : *glomeruli optic normali* sau cu *leziuni minime, leziunile proliferative* (în cazurile cu leziuni nu prea avansate şi neînsoţite de hipertensiune arterială sau de insuficienţă renală), *leziuni glomerulare membranoase şi extra-membranoase* (se va începe cu prudenţă şi cu doze reduse) şi *în sindromul nefrotic din glomerulita lupică şi unele sindroame nefrotice de origine alergică.*

Contraindicaţiile glicocorticoizilor sînt următoarele : *nefropatiile cu leziuni glomerulare cu tendinţă fibrozantă,* (cum ar fi glomerulita extra-capilară, glomerulita sclerozantă), deoarece corticoizii agravează evoluţia acestora, *nefropatiile cu sindroame nefrotice secundare* (cum ar fi glomerulonefroza amiloidică, glomeruloscleroza diabetică, tromboza-venelor renale) şi o contraindicaţie generală a corticoterapiei o prezintă *afecţiunile renale de orice fel însoţite de hipertensiune arterială cu modificări ale fundului de ochi, insuficienţă renală* şi *hematuriile importante.*

MEDICAŢIA UTILIZATĂ ŞI PLANUL DE TRATAMENT

Prednisonul, prednisolonul şi *triamcinolonul* sînt corticoizi preferaţi pentru tratament pentru că nu produc retenţie hidrică, hipertensiune arterială şi nici tulburări psihice. Lagrue, Bariéty şi Milliez (49) cred că pentru a fi eficace, *administrarea corticoizilor trebuie să fie precoce, intensă* şi *prelungită* şi că *remisiunea completă se obţine mai rapid* cînd sindromul nefrotic este tratat în primele 6 luni de evoluţie. În general, tratamentul trebuie să dureze 6 luni, cu doze descrescînde, de obicei discontinue, în scopul evitării riscurilor hipercorticismului (67). Tratamentul cu glicocorticoizi cuprinde două etape : *de atac* şi *întreţinere.*

a) *Tratamentul de atac.* În glomerulonefroza cu glomeruli optic normali sau leziuni glomerulare minime, tratamentul de atac se începe la adult cu doze de 1—1,5 mg/kg/zi prednison, repartizat în mai multe prize. La copiii mici (sub 12 ani), dozele sînt de 2 mg/kg/zi prednison. Perioada de tratament durează 6—8 săptămîni şi trebuie continuată, chiar şi după dispariţia proteinuriei. Unii autori (30) consideră că dacă după această perioadă nu s-a obţinut vreo remisiune, continuarea corticoterapiei este inoportună, iar alţii (49) recomandă să se continue cu doze sporite de prednison (la adult 2 mg/kg/zi, iar la copii 3 mg/kg/zi). În cazul ineficienţei, se va recurge la tratamentul cu imunodepresive.

b) *Tratamentul de întreţinere* depinde de rezultatele şi de evoluţia ulterioară a sindromului nefrotic. În general el durează 4—6 luni, după dispariţia proteinuriei. Tratamentul de întreţinere poate fi efectuat în mod *continuu* după următoarea schemă : primele două săptămîni se administrează cîte 40—50 mg/zi prednison, următoarele 2 săptămîni cîte 20—30 mg/zi, iar apoi, dacă proteinuria a dispărut, dozele se micşorează treptat. În administrarea *discontinuă,* corticoterapia se întrerupe 3 zile pe săptămînă sau o zi de tratament este urmată de alta de pauză. Cercetările lui Ross (69) arată că în ambele moduri rezultatele sînt asemănătoare. După tratamentul prelungit,

recăderile sînt mai rare, de aceea este oportună continuarea tratamentului şi după dispariţia proteinuriei, pînă la normalizarea VSH-ului şi a tulburărilor umorale. Cele mai multe cercetări arată că în sindromul nefrotic cu glomeruli normali sau cu leziuni glomerulare minime, corticoterapia poate obţine 60—70% remisiuni complete (3) (38) (69).

S-a observat că la 20—25% din bolnavi, scăderea dozelor sau oprirea tratamentului cu corticoizi se traduce printr-o nouă recădere sau agravare a bolii. Aceste forme au fost numite „corticodependente". În sindroamele nefrotice cu leziuni de glomerulită membranoasă sau extra-membranoasă, rezultatele terapeutice cu glicocorticoizi sînt mediocre (38) (67). În sindromul nefrotic cu leziuni de glomerulită proliferativă, răspunsul la tratamentul cu glicocorticoizi este variabil şi în general, ineficace (30). Totuşi, unii autori (62) (69) remarcă remisii după corticoterapie şi la bolnavii cu glomerulită proliferativă în 15—50% din cazuri. Zosin (86) (87) afirmă că în sindromul nefrotic cu leziuni de glomerulită proliferativă, tratamentul cu glicocorticoizi trebuie încercat deoarece există posibilitatea ameliorării simptomatice şi funcţionale. Această terapeutică este ineficace în glomerulita lobulară, glomerulita proliferativă extra-capilară, sclerozantă sau cu leziuni complexe, în care ea poate determina creşterea azotemiei şi a hipertensiunii arteriale.

Substanţele imunodepresoare, introduse prima dată în nefrologie de către Chasis şi colaboratorii (14), îşi exercită activitatea terapeutică datorită *proprietăţilor acestor droguri de a inhiba formarea anticorpilor şi de a realiza involuţia ţesutului care produce reacţia imunitară* (73) (81).

În glomerulonefroza lipoidică pot fi întrebuinţate *substanţele alkilante şi substanţele anti-metabolice*. Modul lor de aplicare şi posologia tratamentului cu imunodepresoare au fost schiţate în capitolul rezervat sindromului nefrotic. Trebuie de subliniat că tratamentul se face în cure prelungite de 4—6 luni. Dacă după această perioadă, s-au obţinut rezultate satisfăcătoare, tratamentul se prelungeşte cu cîţiva ani (cel puţin 1 an) deoarece, întreruperea lui poate fi adesea urmată de reluarea evoluţiei nefropatiei. Ineficacitatea tratamentului după două luni de aplicare face inutilă continuarea lui. Cele mai bune rezultate pot fi obţinute în glomerulonefrozele cu leziuni proliferative sau predominant endocapilare. În circa 50% din cazuri, se obţin remisii, în majoritatea lor incomplete. În glomerulonefrozele cu proliferări endocapilare şi hialinizări de intensitate moderată, rezultatele terapeutice sînt mai puţin favorabile. La majoritatea acestor bolnavi, existenţa sindromului nefrotic şi vechimea suferinţei glomerulare joacă un rol important în condiţionarea remisiunilor. Astfel, glomerulonefrozele care evoluează de mult timp şi prezintă leziuni ireversibile, nu răspund satisfăcător la tratamentul cu imunodepresoare. Rezultatele tratamentului cu substanţe imunodepresoare se apreciază pe baza urmăririi evoluţiei clinice, a modificărilor histologice şi a stării funcţionale renale. Cel mai mult influenţată de tratament este starea funcţională renală (19). Din această cauză, existenţa unei reduceri importante a funcţiei renale (reducerea filtraţiei glomerulare sub 25 ml/mn) constituie o contraindicaţie formală. Imunodepresoarele îşi găsesc terenul de elecţie în nefritele cu leziuni proliferative difuze pure sau predominant endocapilare ; în glomerulonefrozele membrano-proliferative şi în glomerulonefrozele lobulare ele sînt ineficiente. În glomerulonefrozele cu proliferare extra-capilară subacută, se pot obţine rezultate favorabile printr-o medicaţie combinată însumînd glicocorticoizi, imunodepresoare şi anticoagulante.

TRATAMENTUL CU ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDE

Dat fiind faptul că atît glicocorticoizii cît şi imunodepresoarele îşi exercită influenţa lor favorabilă asupra tulburărilor morfo-funcţionale ale sindromului nefrotic prin proprietăţile lor antiinflamatorii, s-a propus utilizarea substanţelor cu acţiune antiinflamatorie pentru obţinerea unor remisiuni, mai ales în cazurile cînd celelalte medicamente s-au dovedit a fi ineficace. Cea mai utilizată este indometacina (indocid) în doze de 2—3 mg/kg/zi, în cursul meselor principale, însoţită de alcaline.

După o perioadă variabilă de 3—12 luni, se pot observa remisiuni, ce pot fi urmate de recăderi după oprirea medicaţiei, chiar cînd perioada de administrare a fost de 1 an. Din cele observate pînă în prezent, nu par a se produce la nivelul rinichiului, concomitent cu ameliorarea clinică, modificări histologice semnificative. Cel mai bine răspund la acest tratament, glomerulonefrozele membrano-proliferative şi cele lobulare (care de obicei sînt rezistente la corticosteroizi şi imunodepresoare). Glomerulonefrozele cu hialinizări moderate şi focale pot prezenta remisiuni incomplete. Cele cu leziuni hialino-proliferative moderate pot suferi remisiuni incomplete şi numai rare ori complete.

ALTE TRATAMENTE APLICATE ÎN GLOMERULONEFROZA LIPOIDICĂ

În afară de medicamentele amintite mai sus, în nefroza lipoidică au fost şi mai sînt utilizate o serie de medicamente a căror eficacitate este nulă sau chiar periculoasă. Pot fi încadrate în grupul medicamentelor lipsite de eficacitate : extractele tiroidiene, extractele hepatice, testosteronul, substanţele lipotrope, metoda Veyre,

heparina etc. Medicamente și metode periculoase sînt : inocularea voluntară de rujeolă și piretoterapia. Zosin (88) administrînd antimalarice de sinteză a obținut pe un număr redus de cazuri, unele remisiuni incomplete.

2. *TRATAMENTUL SIMPTOMATIC*

a) *Tratamentul igieno-dietetic : repaosul la pat* este obligatoriu în perioada de debut, de stare, cît și în perioada recăderilor. El este necesar cînd se aplică corticoterapia intensă și chimioterapia imunodepresivă. *Regimul dietetic* este foarte important. În perioada edematoasă a bolii și în tot timpul proteinuriei se va administra un regim desodat, aportul zilnic de Na fiind de 300—400 mg/zi adică 1 g NaCl, care după cum se știe conține 17 mEq Na. Acest regim trebuie abandonat numai după topirea edemelor și dispariția proteinuriei. După remisia completă, se permite un regim hiposodat (2—4 g sare/zi). În ceea ce privește proteinele, s-a renunțat la regimul hiperprotidic, trecîndu-se la unul normal, care este de 1,5—2 g/kg/zi proteine, atunci cînd funcția glomerulară este normală. Se vor administra proteine luate din carne slabă proaspătă, ouă, lapte desodat și brînză de vaci proaspătă desodată. Lipidele vor fi permise în cantități obișnuite. Nu este necesară diminuarea sau suprimarea lor. Glucidele vor fi administrate în cantitate suficientă pentru a asigura o rație de 2 500—3 000 cal/zi, necesară frînării catabolismului protidic. Ele vor fi procurate din pîine fără sare, paste făinoase simple, făină de grîu, orez, fructe, legume proaspete, zahăr, dulcețuri, siropuri etc. *Lichidele* se vor administra ad libitum, în raport cu setea bolnavului. În caz de edeme mari și hiperhidratare celulară prin hiponatremie, lichidele vor fi reduse. Sînt utile de consumat sucurile de legume și fructe proaspete din cauza aportului lor sporit în săruri de K.

Întrucît regimurile desodate sau hiposodate sînt greu de suportat de bolnavi, s-au recomandat diferite scheme orientative pentru a se armoniza necesitățile administrării unui regim cu un conținut de 2 g proteine/kg/zi cu nevoia de variație pe care o simte organismul uman. În acest sens, socotim utile schemele lui Zosin (89) sau a lui Hamburger (36). La cantitățile de proteine, care trebuie să țină seama de valorile clearance-ului ureic, se poate adăuga un supliment proteic corespunzător pierderilor urinare.

b) *Tratamentul sindromului edematos.* Deși, sindromul edematos nu are în practică o valoare deosebită ca evoluție și prognostic, totuși, din cauza elementelor dezagreabile pe care le produce asupra bolnavului, el trebuie tratat cu cea mai mare atenție. Tratamentul

patogenetic constă din corectarea hipovolemiei, iar cel simptomatic din aplicarea medicației diuretice.

Corectarea hipovolemiei constă din perfuzia intravenoasă de albumină umană concentrată și desodată, cîte 50 ml, timp de mai multe zile. Nu se vor administra cantități mai mari din cauza riscului de colaps. Mai pot fi administrate în aceleași cantități plasmă sanguină concentrată și desodată, precum și transfuzii de sînge total. Rezultate bune au putut fi obținute cu succedanee ale albuminei umane, cum ar fi polivinilpirolidonul (subtosan) și dextranul.

Tratamentul cu substanțe diuretice. Locul principal în tratamentul edemelor nefrotice îl ocupă medicamentele diuretice. Pot fi utilizate aproape toate diureticele : *derivații sulfamidici* (de tip tiazidic, de tip hidroflumetazidei, de tip furosemid), *antagoniștii aldosteronului* (spirolactonele), *acidul etacrinic* și *triamterenul* (teriam, jatrapur). În prezent sînt preferate furosemida și acidul etacrinic, pentru că au o acțiune intensă de scurtă durată. Furosemida (lasix, lasilix, furanthryl) se administrează per os în doze de 40—80 mg/zi, sau intramuscular sau intravenos 1—2 fiole. Acidul etacrinic (hidromedin, edecrin), se utilizează în doze medii de 100—200 mg/zi.

Tratamentul cu aceste diuretice active implică o anumită prudență, deoarece o acțiune peste limitele permise exercitată de ele, ar putea produce dezechilibre hidro-electrolitice cu consecințe grave și semne de colaps.

Cura de diuretice va fi scurtă de 3—5 zile, urmată de o pauză de 2—7 zile, în care perioadă se va face un bilanț a umorilor din organism. Din cauza eventualei depleții potasice, în cursul curei de diureză se vor administra cîte 3—4 g KCl/zi.

Se mai poate administra și aldactona (antagonist al aldosteronului) în doze de 400—800 mg/zi, în cazurile în care retenția hidrosalină se însoțește de hiperaldosteronism. În cazul edemelor refractare la tratament se va utiliza manitolul în soluție 20%, în perfuzii intravenoase, în asociere cu un alt diuretic.

Legrain și Guédon (50) recomandă următoarea metodă pentru a obține rezultate favorabile în terapia edemelor nefrotice :

— regim desodat strict (indiferent de hiponatremie),

— restricție hidrică parțială (necesară corectării hiponatremiei și hiperhidratării celulare),

— corectarea hipovolemiei prin perfuzii intravenoase de albumină concentrată și plasmă,

— manitol 10—25%, cîte 300 ml în perfuzii intravenoase pentru stimularea diurezei osmotice,

— administrare de saluretice și aldactonă,

— administrare preventivă de săruri de potasiu.

După obținerea rezultatelor favorabile se va continua cu regimul desodat, iar administrarea de saluretice și aldactonă va fi reluată la reapariția clinică a edemelor sau creșterea greutății corporale a bolnavului.

18. GLOMERULONEFRITELE FOCALE

În afară de formele anatomo-clinice de glomerulonefrită, în care leziunile au caracter difuz, mai există și glomerulonefritele focale sau parcelare, a căror existență ca entități nosologice aparte le este uneori contestată. După cum se știe, termenul de glomerulonefrită focală a fost creat de Löhlein pentru a desemna leziunile glomerulare din endocarditele bacteriene subacute, leziuni care spre deosebire de cele din glomerulonefritele comune, nu afectează decît un număr oarecare de glomeruli, și în glomerulii interesați, numai o porțiune a flocusului. Mai tîrziu, Volhard și Fahr (22), remarcă la bolnavii cu hematurie macroscopică survenită după o angină, existența unor leziuni glomerulare focale. Această varietate anatomo-clinică de hematurie, care se poate vindeca sau croniciza, se manifestă cu hematurie macroscopică după fiecare puseu de angină.

În ultimul timp, grație punctiilor bioptice renale, s-a constatat că glomerulonefritele focale acute și cronice sînt destul de frecvente și că deseori, ele se manifestă nu numai printr-o hematurie macroscopică, ci și printr-o proteinurie întovărășită de hematurie microscopică. S-a putut de asemenea constata că unele glomerulonefrite focale cronice sînt evolutive, deoarece în unele cazuri, după ani de la descoperirea nefropatiei, alături de leziuni focale hializante se pot observa leziuni focale necrotice, deci recente (9). Același lucru a fost constatat și în cursul evoluției unor sindroame nefrotice cu leziuni inițial minime, unde pot apare leziuni glomerulare focale cu aspect deosebit (11). Studiile bioptice renale au arătat că chiar leziunile glomerulare din cursul unor boli generale, care pe piesele de autopsie par difuze, inițial au fost în focare. În acest sens se pot da ca exemplu, leziunile glomerulare din sindromul Goodpasture, din lupusul eritematos diseminat, din purpura reumatoidă, etc. (36) (38) (41).

O serie de studii efectuate de Heptinstall și Joekes (22) (23) de West și colaboratorii (43) demonstrează existența glomerulonefritei focale ca entitate patologică, însă cu traducere clinică și evolutivă foarte variabilă. De fapt, nu există o frontieră fixă între glomerulonefritele difuze și cele în focare. Între aceste două forme, există numeroase aspecte comune însă și deosebiri, care le împiedecă a

intra în aceeași schemă de clasificare. Multe din glomerulonefritele focale pot fi găsite și în grupul celor difuze și viceversa. Prin utilizarea metodelor de imunofluorescență s-a putut demonstra că numeroase leziuni glomerulare aparent focale se întovărășesc, în același timp, de prezența unor depozite de imunoglobuline în totalitatea glomerulilor.

În grupul glomerulonefritelor focale, se pot distinge următoarele entități nosologice :

1° Glomerulonefritele focale cu depozite intercapilare difuze ce conțin IgA, IgG și β 1 C-globuline

Acest grup pare a face legătura dintre glomerulonefritele difuze și cele focale, mai ales prin simptomatologia lor clinică și evoluție.

Aceste forme se manifestă prin hematurie microscopică permanentă și hematurie macroscopică intermitentă ce survine imediat după o stare anginoasă. În general, funcțiile renale sînt normale, hipertensiunea arterială incidentală, valorile ureei normale și clearance-urile renale ușor modificate. Boala este, în general, asimptomatică, fiind descoperită cu ocazia unui puseu acut de angină.

În timp ce simptomatologia clinică este destul de săracă, histopatologia și în deosebi histochimia și imunologia sînt foarte bine reprezentate.

Chiar în aceste glomerulonefrite focale, depozitele intercapilare de IgG și IgA sînt mai totdeauna difuze și abundența lor este variabilă. Aceste depozite nu sînt vizibile în microscopia optică decît dacă se efectuează coloratia trichromică și argentică de calitate ; în imunofluorescență, ele apar sub formă de filamente, fapt ce se repetă și în microscopia electronică, atunci cînd se aplică coloratia argentică.

Întinderea leziunilor focale este foarte variată. În general, leziunile glomerulare cele mai extinse au fost observate, în cercetările efectuate de Berger și colaboratorii (12), la bolnavii în vîrstă, indiferent de vechimea descoperirii nefropatiei. Există de asemenea o corelație netă între valoarea proteinuriei și extensia acestor leziuni. Leziunile de la nivelul flocusului constau din proliferare sau atrofie, ambele aspecte evoluînd către hialinizare. În unele cazuri, mai pot fi întîlnite și depozite fibrinoide endo-membranoase. Se remarcă de asemenea constanța unei reacții epiteliale, care duce la sinechie. Cu totul izolat, mai pot fi întîlnite focare de necroză fibrinoidă a flocusului. Acest tip de leziune fixează serul anti-fibrinogen. Numai la bolnavii cu leziuni glomerulare extinse se produc modificări histologice importante ale interstițiului și ale arteriolelor. Se poate

afirma că depozitele intercapilare de IgA şi IgG, constituiesc o varietate de nefropatie glomerulară cronică, caracterizată pe de o parte prin depozite inter-capilare difuze, variat răspîndite, care nu se aseamănă din punct de vedere clinic cu leziunile glomerulare focale, care se produc, în general, după puseele postanginoase.

Această nefropatie, esenţial hematurică, are o evoluţie foarte lentă, dar care cu timpul poate duce la hipertensiune arterială şi insuficienţă renală.

2° Glomerulonefrita în focare din lupusul eritematos diseminat

Deşi, aşa cum s-a arătat anterior, în lupusul eritematos diseminat, leziunile glomerulare sînt diseminate, o serie de autori (36) au demonstrat că la început ele sînt în focare şi mai apoi, devin difuze.

În această afecţiune, la microscopia optică nu se observă decît cîteva focare de hipercelularitate endocapilară. În imunofluorescenţă, se observă prezenţa, la nivelul tuturor glomerulilor a unor depozite subţiri, cu topografie endomembranoasă de IgG, IgA, IgM şi β-1C-globuline. Această constituţie este asemănătoare cu cea din nefritele lupice evoluate. Traducerea clinică este reprezentată prin proteinurie minimă şi hematurie microscopică discretă.

3° Glomerulonefrita extra-capilară focală

În această formă de nefropatie, care poate conduce la insuficienţă renală, leziunile glomerulare se caracterizează printr-o proliferare extra-capilară focală, care este intensă, sub formă de semilună, dar care nu se întovărăşeşte de leziuni importante ale flocusului subiacent. Imunofluorescenţa pune în evidenţă depozite de fibrină în sînul semilunelor fără a putea demonstra existenţa imunoglobulinelor sau a complementului. Leziunile se pot vindeca spontan, prin corticoterapie sau evolua cronic. (Fig. 38).

4° Glomerulonefrita focală din purpura reumatoidă

În purpura reumatoidă, atît la nivelul leziunilor glomerulare focale cît şi în glomerulii indemni, la examenul microscopic, se observă depozite ce conţin IgA, IgG, β 1C-globulină şi fibrinogen. Depozitele au o topografie intercapilară ; în unele cazuri, ele pot fi localizate şi endomembranos (10) (40). Acest aspect specific purpurei reumatoide are un interes deosebit teoretic şi o utilitate prac-

tică. După cum se ştie, diagnosticul de purpură reumatoidă este uşor de pus, în afară de cazurile în care există necesitatea de a diferenţia această afecţiune de periarterita nodoasă sau de alte boli generale. De altfel, constatarea în cursul unei glomerulopatii acute a unui puseu de purpură, o erupţie eritematoasă, unele artralgii sau dureri abdominale, pot pune probleme nosologice, deseori imposibil de rezolvat clinic. De altfel, în aceste cazuri, nici histopatologia nu poate realiza prea mult, deoarece, după cum se ştie, leziunile glomerulare din purpura reumatoidă nu sînt caracteristice şi ele pot îmbrăca atît aspecte focale cît şi difuze. În aceste cazuri, imunologia serveşte la clarificarea diagnosticului. (Fig. 39).

5° Glomerulopatia din sindromul lui Goodpasture

În această nefropatie se observă o fixare a serurilor anti-IgG şi anti-β1C-globulină, la nivelul membranei bazale glomerulare. După Duncan şi colaboratorii (17) şi Lerner şi colaboratorii (30), această fixare ar marca existenţa unor anticorpi-antimembrană bazală, izolaţi foarte recent (31). (Fig. 40).

6° Glomerulopatia focală din periarterita nodoasă

Spre deosebire de nefropatia din purpura reumatoidă, afecţiune ce se poate confunda cu periarterita nodoasă, în această din urmă afecţiune, leziunile glomerulare focale fixează numai serul anti-fibrinogen şi nu se observă depozite de imunoglobuline sau de complement. (Fig. 41).

7° Leziunile glomerulare focale cu sindrom nefrotic

În general, în aceste nefropatii, glomerulii sînt normali în microscopia optică, iar în cea electronică, se observă numai alteraţii podocitare. Aceste leziuni glomerulare focale minime fixează cel mai intens serul anti-IgM, de asemenea serul anti-β 1C-globulină şi uneori şi serul anti-IgG. Rareori, se poate observa şi o fixare a serului anti-β lipoproteine. În rest, leziunile focale nu conţin decît lipide.

8° Sechelele focale ale unei glomerulonefrite difuze acute

La bolnavii care au suferit de o glomerulonefrită difuză acută mai pot persista leziuni focale. Acestea nu sînt specifice şi nici nu fixează, în imunofluorescenţă, nici un fel de ser uman.

9° Nefritele cu leziuni glomerulare focale izolate

Aceste glomerulopatii se manifestă clinic prin proteinurie moderată şi hematurie microscopică. Din punct de vedere histopatologic şi imunohistochimic, leziunile focale se aseamănă cu cele din sindromul nefrotic. Ele se caracterizează printr-o depunere predominantă de IgM.

10° Sechelele focale ale unei glomerulonefrite maligne (glomerulonefrita extracapilară difuză)

În glomerulonefritele extra-capilare difuze (glomerulonefritele maligne), în care o corticoterapie masivă poate permite obţinerea unei regresiuni spectaculare a leziunilor, pot rămîne, în cazurile cu evoluţie favorabilă, modificări morfologice glomerulare şi hialinoză. În general, nu se observă în asemenea circumstanţe, decît o slabă fixare a serurilor anti-IgM şi anti-β 1C-globuline, în sînul depozitelor focale de la nivelul glomerulilor.

11° Nefrita ereditară

Sindromul Alport ; sindromul hematuriei ereditare ; sindromul oto-oculo-renal ; nefrita hematurică familială Dickinson, nefropatia hematurică familială cu surditate ; nefrita hematurică ereditară şi familială

În 1875, Dickinson descrie prima dată nefrita ereditară. Deşi asocierea unei surdităţi cu o nefropatie a fost relevată mai de multă vreme, totuşi acordarea calităţii de sindrom acestei entităţi clinice, a fost făcută de abia în 1927 de către Alport (1). Mai tîrziu, Sohar în 1956, lărgeşte cadrul acestui sindrom prin descrierea anomaliilor oculare prezente în cele mai multe cazuri (13). În prezent, nefrita ereditară este identificată prin termenul de sindrom Alport sau de sindrom Alport-Sohar. De la descrierea princeps şi pînă în prezent s-au decelat peste o sută de cazuri evidente şi există de asemenea încă numeroase familii, care prezintă această afecţiune. Din punct de vedere clinic şi histopatologic, sindromul se prezintă ca o glomerulonefrită sau ca o variantă pielonefritică. De cele mai multe ori, această diferenţiere nu poate fi făcută pentru că aspectele ambelor forme pot fi întîlnite împreună (10). Clasic, această nefropatie este cu mult mai severă la sexul masculin şi ea poate fi fatală la o vîrstă relativ tînără. Surditatea ce întovărăşeşte nefropatia este progresivă (14) şi merge paralel cu leziunile rinichiului (2). Au fost descrise în numeroase cazuri, diferite aspecte oculare ce apar odată cu acest sindrom. Aceste tulburări nu pot fi observate însă totdeauna. Sindromul se asociază cu incidenţa unor sarcini dificile şi episoade repetate de otită medie (2) (7).

Simptomele urinare sînt intermitente şi cînd apar se manifestă prin hematurie, piurie, cilindrurie şi albuminurie. Apariţia unui sindrom nefrotic este o eventualitate rară (9). Modul de transmitere a bolii a fost foarte mult controversat. Cele mai multe date atestă că ereditatea este de tip dominant, însă rolul sexului nu a fost elucidat. Studii recente (3) permit a crede că este probabil vorba de o mutaţie genetică (cariotipul este normal), tulburările renale fiind determinate de o genă dominantă purtată de cromozomul X, avînd omologul său pe Y ; cu posibilitatea de „crossing over". Transmiterea nefropatiei se face după modul autosomal dominant, influenţat de sex, cu penetraţie mai mare la băieţi decît la fete. Surditatea predomină mai ales la sexul masculin. Ea pare a fi datorată unei eredităţi recesive legată de sex sau unei penetraţii foarte mari la sexul masculin (11). Caracterul familial al bolii este de necontestat şi pînă în 1970, se descriseseră 124 familii în care membrii lor fuseseră afectaţi de sindromul Alport.

Histopatologie

Leziunile renale se evidenţiază mai bine după vîrsta de 10 ani. Deşi toate structurile renale sînt interesate în procesul patologic, totuşi cele mai importante se observă la nivelul glomerulului. Aceştia prezintă o îngroşare a membranei bazale a capsulei Bowman, leziuni endocapilare şi o tendinţă netă de hialinizare. În mulţi glomeruli, se observă o hipercelularitate. Se mai remarcă o proliferare a capsulei Bowman cu fibroză pericapsulară (7). Interstiţiul este sediul unei fibroze şi inflamaţii cronice în care predomină celulele limfocitare. Tubii corticali sînt dilataţi, iar alături de aceştia, atît în corticală cît şi în medulară, se observă prezenţa unei atrofii tubulare. Leziunile tubulare apar de obicei după vîrsta de 15 ani. Pe lîngă leziunile de mai sus, la nivelul bazinetelor se produce o fibroză moderată şi o inflamaţie cronică. Ca aspect general, leziunile pot îmbrăca tabloul histologic al unei glomerulonefrite cronice. Inflamaţia severă, fibroza periglomerulară şi dilatarea tubilor, imprimă leziunilor morfologice, al doilea tablou histopatologic, acela de pielonefrită cronică.

Simptomatologie

Cel mai important simptom este *hematuria*. Ea este mai severă la sexul masculin decît la cel feminin. Este precoce, putînd apare chiar la sugarul mic. Hematuria poate fi microscopică sau, uneori, macroscopică. Apare intermitent cu ocazia unor rinofaringite sau eforturi musculare. Alt simptom este *proteinuria*. Ea poate fi la început moderată, însă cu trecerea timpului, se accentuează. Numai cu totul excepţional, proteinuria poate fi singurul simptom al bolii. De obicei ea se instalează concomitent cu hematuria. Un alt simptom important este *leucocituria* însoţită frecvent de *cilindrurie*. Prognostic rezervat ; nu are tratament.

12° Glomerulonefrita din maladia lui Osler (Nefrita embolică focală nesupurativă a lui Löhlein)

Descrisă de Löhlein în 1910, nefrita embolică focală nesupurativă, se întîlneşte în prezent, în 24% din cazurile de endocardită septică, faţă de 84% înregistrată în statistica lui Baehr, înainte de era antibioticelor. De obicei, leziunile se limitează la un număr redus de glomeruli. Cercetările lui Heptinstall (22), arată că numai 15% din glomeruli sînt lezionaţi. Leziunile recente (acute) se caracterizează printr-o necroză fibrinoidă sau o tromboză intracapilară, care se limitează la unul sau doi lobuli cu polinucleare în lumenul anselor capilare. Se mai remarcă de asemenea : proliferare polimorfonucleară, aderenţa capsulei Bowman şi prezenţa unor semilune epiteliale. Leziunile cicatriciale se caracterizează prin prezenţa unui material fibros sau hialin în zone limitate şi situate la periferia unuia sau mai multor lobuli fuzionaţi. Aceste zone cicatriciale aderă la capsula lui Bowman. Leziunile nu sînt caracteristice nefritei lui Löhlein.

Etiopatogenie

În timp ce leziunile renale din endocardita subacută sînt din punct de vedere etiologic uşor de interpretat, patogenia lor rămîne însă destul de misterioasă. Löhlein (32) credea că aceste leziuni ar putea fi determinate de micro-embolii septice detaşate din vegetaţiile, care produc obstruarea unor anse glomerulare, în timp ce bacteriile prezente în embolus, ar produce necroza fibrinoidă. Această teorie este invalidată astăzi de faptul că leziunea renală este aproape întotdeauna sterilă şi că leziunea fibrinoidă nu conţine bacterii. Mai mult decît atît, pare foarte greu de admis cum un material ca acela

care se detaşează dintr-o vegetaţie endocardiacă s-ar putea dezintegra într-o multitudine de particule mici pentru a emboliza simultan numeroase capilare glomerulare. În cazul rupturii unei vegetaţii, materialul purtat de curentul sanguin obstruează un singur vas atît de important încît produce un infarct renal. Se pune apoi întrebarea logică, de ce în endocardita septică acută nu se produc aceleaşi leziuni renale ca în maladia lui Osler, în cazul migrării embolusurilor endocardice. Se ştie că leziunile de tip Löhlein nu apar înainte de 6 săptămîni, într-o endocardită septică.

Din motivele de mai sus, glomerulonefrita focală din endocardita bacteriană subacută este considerată ca avînd o patogenie similară glomerulonefritei acute post-streptococice, fiind rezultatul unei reacţii imune declanşate, în majoritatea cazurilor, de streptococul viridans. Pentru patogeneza imunologică pledează următoarele fapte : apariţia leziunilor renale după cîteva săptămîni (4—6) de la debutul endocarditei septice, caracterul aseptic al leziunilor la majoritatea bolnavilor, morfologia asemănătoare cu cea a glomerulonefritelor experimentale produse de proteine străine, diferenţiere de glomerulonefritele supurate focale din septicopioemii şi existenţa unor modificări glomerulare asemănătoare cu alte boli imune cu etiologie streptococică (reumatismul poliarticular acut). Este foarte probabil că prezenţa bacteriilor să determine în organism formarea de anticorpi şi că o reacţie antigen-anticorpi să ia naştere la nivelul endoteliilor capilare. Este foarte interesant de subliniat că leziunile histologice, focale la început, au tendinţa să se generalizeze paralel cu durata evoluţiei. Cu cît endocardita evoluează mai lent, cu atît leziunile renale devin difuze. În general, aspect parcelar îl îmbracă formele care se vindecă rapid. Cazurile tratate tardiv sau insuficient sau care sînt rezistente la antibiotice se întovărăşesc frecvent de leziuni renale progresive şi difuze, chiar şi atunci cînd hemoculturile rămîn negative. (Fig. 42).

Concepţia patogenică imunologică a glomerulonefritei din maladia lui Osler, admite că în cursul acestei boli, pe lîngă mecanismul patogenic imun să se întîlnească la unii bolnavi şi leziuni focale secundare tromboemboliilor cu punct de plecare valvular. Acest mecanism nu constituie o excepţie şi procentajul leziunilor embolice creşte pe măsură ce evoluţia endocarditei este mai acută şi virulenţa germenilor patogeni mai mare.

Simptomatologie

Participarea renală în timpul endocarditei maligne lente se întîlneşte în mai puţine cazuri în prezent decît înainte vreme. Debu-

tul maladiei este în general insidios şi primele simptome sînt reprezentate de hematurie microscopică şi proteinurie moderată. În sedimentul urinar apar doar cîţiva cilindri. În cazurile întovărăşite de infarcte renale, pot apărea hematurii macroscopice. Edemul, hipertensiunea arterială şi insuficienţa renală severă sînt eventualităţi rare, care se întîlnesc în formele difuze. Tabloul clinic rămîne astfel în stadiul de debut şi în cazurile favorabile, dispariţia semnelor urinare întovărăşeşte vindecarea clinică a endocarditei. Dacă evoluţia se prelungeşte, atunci simptomele renale se pot agrava, clearance-urile renale diminuă, capacitatea funcţională a tubilor scade, instalîndu-se o insuficienţă renală. Această eventualitate poate fi întîlnită doar în 3% din cazurile de endocardită lentă malignă.

Diagnosticul unei endocardite septice subacute este uşor de pus. După precizarea acestui diagnostic trebuie de ştiut dacă, concomitent, există şi leziuni renale şi care este importanţa lor. Astfel, prezenţa ocazională sau constantă a unei microhematurii şi a unei proteinurii moderate este un indiciu sigur şi de participare a rinichiului. Dacă se exclude hematuria determinată de o eventuală insuficienţă cardiacă, atît hematuria cît şi proteinuria pot proveni dintr-un infarct renal, o glomerulonefrită difuză sau o nefrită parcelară de tip Löhlein. Se ştie că nici infarctul renal şi nici glomerulonefrita în focare nu se însoţesc de insuficienţă renală manifestă, ele se deosebesc prin faptul că primul se manifestă prin dureri renale violente şi simptome urinare care survin în pusee succesive urmate de fiecare dată de o regresiune, pe cînd nefrita în focare nu prezintă dureri, ci numai o microhematurie constantă. Leziunile glomerulare difuze se întovărăşesc de diminuarea funcţiilor renale (diminuarea clearance-ului creatininei endogene, diminuarea fracţiei de filtrare etc.).

Evoluţie şi prognostic

Cînd endocardita se vindecă rapid, leziunile renale dispar fără sechele. În cazurile refractare, nefropatia evoluează spre insuficienţă renală. Bolnavii mor însă prin insuficienţă cardiacă. Cînd afecţiunea de bază se vindecă mai lent, atunci procesul renal se vindecă lăsînd cîteva cicatrici morfologice sau chiar funcţionale. Stadiul şi sensul evoluţiei constau din determinarea clearance-urilor renale.

TRATAMENTUL CONSTĂ din administrarea de antibiotice pentru a jugula endocardita lentă malignă, a opri dezvoltarea leziunilor valvulare grave şi apariţia glomerulopatiei focale respective. Terapeutica cu antibiotice trebuie să fie energică şi precoce. Începerea tardivă şi ineficienţa tratamentului reprezintă cauza cea mai importantă a cronicizării leziunilor renale şi evoluţia lor posibilă către instalarea unei insuficienţe renale cronice. Atare evoluţie poate fi constatată şi la bolnavii a căror endocardită a fost vindecată definitiv prin tratament. În aceste cazuri, apariţia unei insuficienţe renale cronice se datoreşte intensităţii şi extinderii leziunilor glomerulare în faza de stare a endocarditei subacute sau de evoluţia cronică progresivă a acestora după vindecarea clinică aparentă. O situaţie evolutivă similară este întîlnită frecvent în glomerulonefrita difuză acută sau în focar după infecţiile streptococice. Friedberg recomandă ca în caz de incertitudine să se înceapă tratamentul cu antibiotice, chiar pe simple prezumpţie clinică. Dacă nu a putut fi identificat agentul patogen, se va administra timp de 4—6 săptămîni, 3—5 milioane de unităţi de penicilină. Dacă acest tratament este urmat de efecte favorabile (scăderea febrei, a vitezei de sedimentare a hematiilor etc.) el va fi continuat încă săptămîni sau luni pînă la vindecarea completă. În cazurile în care acest tratament s-a dovedit a fi ineficace sau în care hemocultura este pozitivă şi germenii sînt sensibili la penicilină, se vor administra 5—30 milioane unităţi penicilină asociată cu 1 g streptomicină şi 2—3 g tardin/zi, pînă la vindecarea completă.

Cînd germenul patogen este refractar la penicilină se va administra alt antibiotic sau o combinaţie de antibiotice, avîndu-se în vedere efectul sinergic al lor. Se vor prefera medicamentele cu efect bactericid. În cazurile grave, disperate se poate recurge şi la corticosteroizi, precum şi la administrarea gamaglobulinelor.

13° **Hialinozele neregulate, segmentare şi focale** caracterizează o glomerulonefrită determinată de elaborarea localizată a materialului membranoid şi de depozite fibrinoide, care îmbracă o topografie segmentară şi focală. În leziunile segmentare se constată frecvent prezenţa imunoglobulinelor şi mai ales a IgM şi a β 1C şi a β 1A-globulinelor.

Din punct de vedere clinic, acestor glomerulopatii le corespund următoarele forme clinice :

— *Sindroamele nefrotice iniţial „pure"*, cu evoluţie cronică ce pot evolua spre hipertensiune arterială şi (sau) fără insuficienţă renală, şi

— *Proteinuriile persistente şi moderate*, adesea izolate, care se pot întovărăşi de o hematurie microscopică.

19. GLOMERULONEFRITELE UNILATERALE

Se ştie că în cele mai multe glomerulonefrite, se observă prezenţa unor depozite de imuno-complexe formate din antigen, anticorpi şi complement. Aceste depozite de imuno-complexe se formează la nivelul glomerulilor, nu pentru motive imunologice în mod exclusiv şi pînă în prezent, nu s-a putut găsi o explicaţie plauzibilă de ce această fixare se face pe versantul extern al peretelui capilar glomerular.

Glomerulopatii cu complexe imune se întîlnesc atît experimental (maladia serică acută şi maladia serică cronică), cît şi în patogenia umană cum ar fi glomerulonefrita streptococică, care oferă un tablou clinic şi umoral asemănător maladiei serice acute, cu depozite extramembranoase. În general, glomerulopatiile extra-membranoase, realizează tabloul glomerulonefritei cronice cu sindrom nefrotic. Glomerulonefritele parietoproliferative (cu prognostic grav) şi glomerulopatia lupică eritematoasă acută sînt de asemenea glomerulonefrite cu depozite imune.

Este cunoscut faptul că pentru ca aceste complexe să se depună în glomeruli, este necesar ca ele să fie solubile. Mai este necesară pentru fixarea lor pe pereţii capilarelor de prezenţa unor modificări locale ale permeabilităţii, deoarece complexele circulante au tendinţă de depozitare în locurile unde factorii hemodinamici provoacă o creştere a permeabilităţii endoteliului. Astfel, maladia serică produce o glomerulopatie mai severă în caz de hipertensiune arterială, deoarece hipertensiunea arterială accentuează perturbările hemodinamice, şi în consecinţă, creşterea permeabilităţii endoteliului.

Deşi faptele de mai sus nu sînt perfect cunoscute, totuşi, în general ele sînt acceptate ca atare. Dacă lucrurile stau aşa, atunci este foarte greu de admis prezenţa glomerulonefritelor unilaterale, acceptînd aprioric, că în cazul glomerulopatiilor ar fi vorba de procese morbide sistemice.

Existenţa glomerulonefritelor unilaterale nu poate fi negată, deşi, explicaţii plauzibile nu au fost oferite pînă în prezent. În unele observaţii de glomerulonefrite unilaterale, au fost decelate cauze care s-ar putea interfera cu circulaţia sanguină în rinichiul protejat, cum ar fi hidronefroza sau o stenoză a arterei renale. De altfel, experimentări anterioare au arătat că ligatura unui ureter sau constricţia unei artere renale poate proteja animalul contra unei glomerulonefrite serice cu complexe imune circulante. Se admite că, în glomerul, presiunea mare de filtrare prin capilarul glomerular, ar putea favoriza depozitarea de complexe imune şi că, dacă această

presiune scade, complexele pot să nu se depoziteze. Această explicaţie cam simplistă este departe de a fi sigură şi este mai probabil de admis, că dacă complexele imune se depozitează pe peretele extern al capilarului glomerular pentru motive de chemotaxie, complementul eliberînd atunci unele substanţe cu punct de plecare din celule şi plachete, aceste substanţe prin ele însăşi produc efracţii la nivelul capilarului glomerular, prin creşterea locală a permeabilităţii. De altminteri, este foarte greu de acceptat ipoteza potrivit căreia ar exista o tulburare circulatorie locală, care ar putea proteja rinichiul contra leziunilor glomerulonefritei difuze şi ar trebui de căutat în mecanismul chimic al depozitării de complexe imune, motivul pentru care ele nu se depozitează într-un rinichi, în timp ce sînt prezente într-altul.

Aceste studii sînt foarte pasionante căci ele ar permite o terapeutică etiopatogenică a glomerulonefritelor, care s-ar opune depozitării de complexe imune, dacă s-ar cunoaşte şi înţelege cauzele şi mecanismul acestei chemotaxii.

Prezenţa în patologia glomerulului a glomerulonefritei unilaterale pune sub semnul întrebării valabilitatea examenului histopatologic pe fragmentele recoltate prin puncţie-biopsie renală, care, după cum se ştie, oferă aspecte morfologice numai dintr-un singur rinichi. Absenţa unor leziuni histologice pe un fragment de rinichi, dintr-o singură parte (de obicei rinichiul drept) nu exclude în contextul simptomatologiei clinice şi umorale, infirmarea cu certitudine a unei glomerulonefrite. În asemenea cazuri excepţionale, este absolut necesară efectuarea puncţiei-biopsie şi din rinichiul opus.

20. GLOMERULONEFRITA DE SHUNT

În 1976, Ladreyt şi colaboratorii descriu o nouă nefropatie, glomerulonefrita de shunt. Această afecţiune specială se întîlneşte la bolnavii cu hidrocefalie precoce, tratată prin derivaţie ventriculo-arterială. Afecţiunea evoluează ca o nefropatie imunologică hipocomplementară, cu proteinurie constantă şi moderată de tip puţin selectiv, hematurie microscopică, fără edeme şi fără hipertensiune arterială. Consumarea complementului seric se evidenţiază prin scăderea Clq şi C4.

Puncţia-biopsie renală pune în evidenţă la examenul histopatologic o proliferare endocapilară, o îngroşare a membranelor bazale şi o fibroză interstiţială. Aspectul histologic este acela al unei glomerulonefrite proliferative cu leziuni parietale. Imunofluorescenţa pune în evidenţă prezenţa unor depozite glomerulare de C3. Această

glomerulopatie de shunt se dezvoltă la indivizii care sînt supuşi la o derivaţie ventriculo-arterială a lichidului cefalo-rahidian. Ea apare într-un context de septicemie sau cel puţin, de bacteriemie, al cărui punct de plecare este valva. Numai ablaţia ei permite vindecarea infecţiei şi a leziunilor renale.

Germenul cel mai frecvent incriminat este stafilococul alb. Deşi valva constituie rezervorul necontestat al germenilor, cauza iniţială a colonizării sale iniţiale cu bacterii, rămîne neprecizată. Se incriminează mai multe circumstanţe favorizante : o infecţie cu punct de plecare de la lichidul cefalo-rahidian, o bacteriemie tranzitorie sau contaminări pre sau per-operatorii. Caracterul ventriculo-cardiac sau jugular al derivaţiei permite germenilor să debuteze în plin curent sanguin, fapt ce permite formarea de complexe imune solubile, activarea complementului şi depozitarea complementului şi a imunoglobulinelor.

În acest gen de glomerulonefrită, s-a putut pune în evidenţă, în glomeruli, antigenul reprezentat de însăşi stafilococus albus.

De obicei, nefropatia se vindecă după ablaţia materialului de shunt. Această evoluţie nu este totdeauna întîlnită. Din această cauză, pentru a se putea interveni cu eficacitate, este necesară diagnosticarea precoce a bolii, mai ales că ea poate fi deseori mascată de un context septicemic. Trebuie deci, să se efectueze cercetarea unei proteinurii şi a unei hematurii microscopice la toţi bolnavii purtători de shunt.

În ceea ce priveşte patogenia, se poate afirma că această nefropatie are un caracter cu totul excepţional, deoarece ea reprezintă o adevărată nefropatie experimentală, în care s-a putut izola antigenul însăşi, în sînul leziunilor glomerulare. Tratamentul bolii constă din administrarea de antibiotice şi ablaţia chirurgicală a shuntului. Înlocuirea, după ablaţia shuntului ventriculo-atrial sau ventriculo-jugular cu o derivaţie ventriculo-peritoneală, nu este cruţată de apariţia unor noi infecţii şi lezionări glomerulare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ (Glomerulonefritele)

1. *Addis T. :* Glomerular nephritis. Diagnosis and treatment. N. Y., 1948 ; 2. *Alousi M., Post R., Heymann W. :* Am. J. Path., 1969, 54, 47 ; 3. *Antoine B., Faye C. :* Kidney int., 1972, 1, 42 ; 4. *Amatora W. :* Pass. J. Med., 1943, 2, 1 ; 5. *Arakawa M., Kimmel stiel P. :* Lab. Invest., 1969, 21, 276 ; 6. *Arneil G., Dekanschi J. B. :* Lancent, 1954, 2, 1402 ; 7. *Bariéty J., Druet Ph., Loiret Ph.,* Lagrue G. : Path. biol., 1970, 19, 259 ; 8. *Bariéty J., Antoine B. :* Ann. Biol. Clin., 1972, 30, 481 ; 1976, 51, 290 ; 9. *Bacani R., Velasquez F., Kanter A., Pirani C., Pollak V. :* Ann. int. Med., 1968, 69, 463 ; 10. *Banks K., Henson J. :* Lab. Invest., 1972, 26, 708 ; 11. *Banks K., Henson J. B., McGuire T. C. :* Lab. Invest. 1972, 26, 701 ; 12. *Berger J., Hinglais N. :* Rev. Prat. 1970, 22, 3317 ; 13. *Braun-Menendez E. :* Rapp. 28-e congrès franc. méd. Bruxelles 1951 ;14. *Carpenter C. B. :* Ann. Rev. Med., 1970, 21, 1 ; 15. *Carwen B. :* Ann. int. med. int. 1976, 3, 15 ; 16. *Caldwell J. R. :* Postgrad. Med., 1971, 50, 100 ; 17. *Crouin B. :* Med. int. Rev. 1953, 1, 17 ; 18. *Christian C. L. :* New Engl. J. Med., 1969, 280, 878 ; 19. *Cochrane C., Aikin B. : J.* Exp. Med., 1966, 124, 733 ; 20. *Cochrane C., Dixon J. F. :* Calif. Med., 1969, 111, 99 ; 21. *Cohn J. :* Exp. Path. Med., 1954, 3, 12 ; 22. *Cochrane C., Dixon J. :* J. Exp. Med., 1967, 3, 15 ; 23. *Cochrane C., Dixon F. J. :* Cell ant tissue dammage through antigen-antibody complexes, in Miescher P. A., Muller-Eberhard H., N. Y., 1968 ; 24. *Cochrane C., Hawkins D. :* J. Exp. Med., 1968, 127, 99 ; 25. *Conté J., Mignon-Conté M., Durand D., Suc J-M. :* Rev. Prat. 1970, XX, 3329 ; 26. *Conté J., Mignon-Conté M., Moreau G., Suc J-M. :* Actualités néphrologiques Hôpital Necker, 1970 ; 27. *Chranner W. :* Zschr. Med., 157, 13, 2 ; 28. *Conté J., Mignon Conté M., Moreau G., Suc J-M. :* Rev. Méd. Toulouse, 1968, IV, 53 ; 29. *Dixon G. J. :* Glomerulonephrites and immunopathology, in Samter M., Immunobiology, 1971 ; 30. *Dixon J. G. :* in Good R and Fisher D., Immunobiology, 1971 ; 31. *Dixon F. :* Am. J. Med., 1968, 44, 493 ; 32. *Dixon F. G., Vasquez J. :* Arch. Path., 1958, 65, 18 ; 33. *Dixon F., Feldman J., Vazquez J. :* J. Exp. Med., 1951, 113, 899 ; 34. *Dodge J., Travis E. :* Bull. Univ. Ohio, 1967 ; 35. *Edgington T., Glassock R., Dixon F. :* J. Exp. Med. 1968, 127, 555 ; 36. *Fish A., Michael A. :* Am. J. Path., 1966, 49, 997 ; 37. *Frey W. :* Handbuch d. inn. Med., Springer, 1961 ; 38. *Germuth F. G. :* J. Exp. Med., 1953, 17, 257 ; 39. *Germuth F., Valdes A. :* J. Hopkins Hosp. Med. J., 1968, 122, 137 ; 39. *Gilchrist G., Lieberman E. :* Lancet, 1969, 1123 ; 40. *Glassock R., Edgington T. :* J. Exp. Med. 1968, 27 ; 42. *Halpern B., Lagrue G., Frey A. :* Presse Méd., 1965, 73, 57 ; 43. *Halpern B., Milliez P., Lagrue G. :* Nature, 1965, 205, 257 ; 44. *Habib R. :* Päd. Fortbildungskurse, 1970, 28, 3 ; 45. *Habib R., Loirat C., Gubler M. :* Actualités Néphrol. Hôp. Necker 1974, 157 ; 46. *Hawkins D., Cochrane G. :* Immunology, 1968, 14, 665 ; 47. *Hamburger J., Crosnier J. et coll.* Néphrologie. Flammarion Paris, 1966 ; 48. *Hamburger J. et coll. :* Les glomérulonéphrites aiguës, in Néphrologie t. I., 1966, 847 ; 49. *Haliwell R., Blakemmore W. :* Vet. Rec., 1972, 90, 275 ; 50. *Hammer D., Dixon F. :* J. Exp. Med., 1963, 117, 1019 ; 51. *Hohner P. :* J. Path. Biol. Exp., 143, 2, 19 ; 52. *Heymann W., Hackel D. :* Soc. Exp. Biol. Med., 1959, 100, 660 ; 53. *Heptinstall R. :* Acute Glomerulonephrites, Churchill, London, 1966 ; 54. *Hutt M., Sommers S. :* Am. J. Path., 1963, 43, 459 ; 55. *Jennings R., Earle D. :* J. Clin, Invest., 1961, 40, 1525 ; 56. *Kimmelstiel P., Kim O., Beres J. :* Am. J. Clin. Path., 1962, 32, 280 ; 57. *Knilter W. T.* in Sunderman F. Laboratory Diagnosis of Kidney Diseases, 1970 ; 58. *Kurtz J., Rissell S. :* Am. J. Path., 1967, 67, 471 ; 59. *Kylin E. :* Acta med. scaund., 1921, 55, 525 ; 60. *Lagrue G. :* Vie Méd., 1974, 1, 909 ; 61. *Lagrue G., Hirbec G. :* Méd. et Hyg., 1974, 1092, 370 ; 62. *Lagrue G., Bariéty J., Druet Ph. :* Rev. Prat, 1970, 22, 3417 ; 63. *Lagrue G., Halpern B., Samarcq P. :* Méd. Hygiène, 1966, 24, 57 ; 64. *Le-*

mierre A., Morni M. : Antibiotiques et nephrites infectiueses. J. thérapeutiques, Doin. Paris, 1951 ; 65. *Mathieu H., Habib R. :* Rev. Prat, 1970, 3395 ; 66. *McIntosh R., Kaufaman D. :* J. Clin. Invest. 1972, 13, 23, Lancet, 1972, 1, 1085 ; 67. *Michael A., Drummond K. :* J. Clin. Invest, 1966, 45, 237 ; 68. *Mirony A. :* G. Nefr., 1953, 14, 7 ; 69. *Mostafi F., Antonovych T. :* Human Path. 1971, 2, 233 ; 70. *Movat H., Steiner J. :* Lab. Invest., 962, 11, 117 ; 71. *Osborne C., Low D. G., Finco D. :* Canine and Feline Urology, 1972 ; 72. *Osborne C., Vernier R. :* JAAHA, 1973, vol. 9, 101 ; 73. *Osborne C., Stevens J., McLean R. :* JAAHA, 1974, 9 ; 74. *Osborne C., Vernier R. :* JAAHA, 1974, vol. 9 ; 75. *Pincus T., Haberkern R. :* J. Exp. Med., 1968, 127, 819 ; 76. *Peters J. P. :* Am. J. Med., 1953, 14, 448 ; 77. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson, 1961 ; 78. *Reubi F. :* Helv. med. Acta, 1950, suppl. 26 ; 79. *Revillard J. P. :* Thèse de médecine, Lyon, 1964 ; 80. *Reubi F., Schroeder H. :* J. Clin. Invest., 1949, 28, 114 ; 81. *Royer P., Habib R., Corby C. :* Actualités néphrol. hôp. Necker, 1964, 208 ; 82. *Russu G. :* Boli și sindroame cu nume proprii. Junimea-Iași, 1975 ; 83. *Robin M., Lagrue G., Intrator L. :* Méd. et Hyg. 1974, 1092, 381 ; 84. *Sarre H. :* Dtsch. Arch. Klin, Med., 1938, 183, 515 ; 85. *Sarre H. :* Nierenkrankheiten, G. Thieme, 1958 ; 86. *Seegal D. :* Am. J. Med., 1949, 7, 382 ; 86 ; 87. *Seegal B., Bevans M. :* J. Chronic Dis., 1957, 5, 153 ; 88. *Seegal B., Hasson M., Gaynor E., Rothenberg M. :* J. Exp. Med., 1955, 102, 789 ; 89. *Schroeder W. :* Z. med. prakt. : 1953, 3, 2 ; 90. *Skinner M., Schwartz R. :* New Engl. J. Med., 1972, 287, 221 ; 91. *Skinner M., Schwartz R. :* New Engl. J. Med., 1972, 227, 281 ; 92. *Spühler O. :* Schweiz med. Wschr. 1942, 1341 ; 93. *Svartman P. M., Potter E., Finkler J. :* Lancet, 1972, 1, 249 ; 94. *Theil B. G. :* Glomerulonephritis, in Conn H, „Current therapy", 1969 ; 95. *Trueta J., Barclay A., Franklin K. :* Studies on the circulation. Blacwell, 1947 ; 96. *Treser G., Semar M., McVicar M. :* Science, 1969, 163, 676 ; 97. *Unanue E., Dixon F., Feldman J. :* Experimental immunologic disease of the kidney, in Textbook of Immunopathology (Miescher P., Muller-Eberhard), 1968 ; 98. *Verney E. :* Lancet, 1946, p. 739 ; 99. *Vernier R. :* Glomerulonephritis, in Textbook of Immunology (Miescher-Muller), 1968 ; 100. *Vernier R., Fish A., Michael A. :* in Immunologic Incompetence (Kagan B., Steihm E.), 1971 ; 101. *Vernier R. :* Clinical aspects of Glomerulonephritis, in Immunological diseases (Max Samter), 1971 ; 102. *Vermylen J., Dotremont G., De Gaetano G. :* J. Clin. Biol. Res., 1970, 15, 979 ; 103. *Volhard F. :* Handbuch innere Medizin, Springer-Verlag, 1931 ; 104. *Warren J., Stead E. :* Am J. Med. Sci., 1944, 208, 619 ; 105. *Widal F., Javal A. :* Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1903, 733 ; 106. *Wilson C. :* Calif. Med., 1972, 116, 47 ; 107. *Wilson C., Dixon F. :* J. Exp. Med., 1971, 134, suppl. 7–18 ; 108. *Wuhrmann F. :* Helv. med. Acta, 1957, 24, 256.

V. NEFROPATIILE TUBULARE

Sub denumirea de nefropatii tubulare se înțelege o grupare de boli și sindroame renale cu evoluție acută sau cronică ce au ca factori comuni de unire predominanța leziunilor morfologice la nivelul sistemului tubular al nefronului și modificări funcționale parțiale sau globale ale acestuia. În cursul evoluției acestor boli, afectarea poate fi cantonată la una sau mai multe funcții tubulare *(cum ar fi așa-zisele insuficiențe tubulare renale disociate)* sau din contra, procesul patologic lezionează complet funcția celulelor tubulare, transformîndu-le din punct de vedere funcțional, în simple membrane ce permit reîntoarcerea integrală a filtratului glomerular în sînge *(insuficiența renală acută)*. De obicei, aspectul funcțional de mai sus se întovărășește de leziuni degenerative necrotice ale celulelor epiteliale tubulare, îmbrăcînd aspectul histopatologic de tubulonefroză acută.

A. NEFROPATIILE TUBULARE ACUTE

(Tubulonefrozele)

1. TUBULONEFROZELE PRIN HIPOXIA ACUTĂ A PARENCHIMULUI RENAL

(Tubulopatiile acute ischemice ; rinichiul de șoc)

Tubulopatiile ischemice acute (tubulonefrozele prin hipoxie acută a parenchimului renal) sau rinichiul de șoc cuprind un grup de nefropatii acute determinate de o ischemie renală intensă și prelungită, caracterizate din punct de vedere morfologic, prin leziuni tubulare de tip distructiv, iar din punct de vedere clinic și funcțional, printr-un sindrom de insuficiență renală acută.

Deşi uneori, acest grup se confundă cu insuficienţa renală acută, totuşi definiţia de mai sus arată că noţiunea de rinichi de şoc nu este identică cu cea de insuficienţă renală acută. De altfel, nici noţiunea de tubulonefroză prin hipoxie acută nu este similară cu cea de rinichi de şoc pentru că sfera ei nosologică este cu mult mai largă decît aceasta din urmă.

Din aceste considerente rezultă că rinichiul de şoc reprezintă numai un aspect din sfera largă a insuficienţii renale acute sau a tubulonefrozei prin hipoxie acută. El este delimitat de ambele noţiuni de mai sus de către mecanismul său patogenic reprezentat de o ischemie renală, produsă ca răspuns la tulburări circulatorii extrarenale.

Cu toată incertitudinea nomenclaturii şi a multiplicităţii factorilor etiologici, rinichiul de şoc reprezintă totuşi o entitate clinică bine definită, ce se caracterizează printr-o oligurie sau anurie cu debut brusc, cu o durată variabilă, care antrenează rapid şi progresiv, în cazurile grave, o hiperazotemie fatală. În cazurile cu evoluţie favorabilă, diureza poate reapare, iar bolnavii care supravieţuiesc perioadei critice, se vindecă integral.

Etiologie

Statisticele moderne arată o frecvenţă din ce în ce mai sporită a cazurilor de tubulonefroză acută a parenchimului renal (6) (31). În producerea sindromului sînt implicaţi peste 80 agenţi etiologici (6) (25). După Reubi (25), cele mai importante cauze sînt :

— *rănirile întinse cu zdrobire tisulară* (crush-syndrome),
— *hemoragiile abundente,*
— *intervenţiile chirurgicale şocante* şi mai ales cele abdominale,
— *naşterile dificile, avorturile septice* şi *aseptice* şi hemoragiile uterine,
— *transfuziile sanguine incompatibile* (anuriile post-transfuzionale),
— *arsurile întinse* (rinichiul celor arşi),
— *afecţiunile abdominale grave :* ileus, peritonite, afecţiuni ale căilor biliare, pancreatitele acute),
— *idiosincrazia* sau *alergia medicamentoasă,*
— *unele septicemii fudroiante,*
— *angiografia aorto-renală* şi *pielografia ascendentă,*
— *tulburările hidro-electrolitice mari* şi *prelungite.*

Din cele de mai sus rezultă că sub noţiunea de rinichi de şoc sînt cuprinse toate anuriile prerenale din clasificările mai vechi şi o parte din anuriile renale în care agresiunea anurigenă exercită

efecte, în primul rînd generale asupra organismului şi în al doilea rînd, efecte asupra rinichiului (anuriile toxico-infecţioase).

Toate aceste cauze posedă un caracter comun, capacitatea de a determina un şoc circulator capabil să antreneze o hipotensiune importantă şi de lungă durată, urmată de o vasoconstricţie reacţională. Cînd vasoconstricţia este foarte precoce, hipotensiunea este rapid compensată, ceea ce determină ca ea să nu se manifeste clinic. Pentru aceste motive, Reubi este de părere că insuficienţele renale de acest tip pot fi grupate în mod logic sub denumirea de „rinichi de şoc" sau „anurie consecutivă şocului". Acelaşi autor este de părere că pot fi menţinute denumirile de „anurie post-transfuzională" şi „crush syndrome" unor circumstanţe particulare aparţinînd acestui grup de nefropatii tubulare. Termenii de „lower nephron-neprosis" propus de Lucké (17) sau acela de „nefrită interstiţială acută" sugerat de Zollinger (32) i se par aceluiaşi autor, cu totul neadecvate. Pentru apariţia sindromului rinichiului de şoc este nevoie ca hipotensiunea arterială să fie foarte marcată şi de lungă durată. În cazul hipotensiunilor arteriale tranzitorii, insuficienţa funcţională renală nu durează mai mult decît atîta vreme cît aceasta este scăzută. În aceste circumstanţe, se poate vorbi numai de o nefropatie funcţională.

Patogenie

Vechile teorii patogenice privitoare la mecanismul de producere a anuriei din rinichiul de şoc au fost infirmate. Astăzi, nu se mai admite că această stare morbidă ar putea fi determinată de o simplă obstrucţie tubulară prin cilindri de hemoglobină sau de mioglobină (3) (2), pentru că experimental, nu se poate reproduce imaginea clinică a rinichiului de şoc decît, dacă odată cu injectarea hemoglobinei, se produce concomitent o ischemie renală cu oligurie şi o acidificare a urinii (8) (9). Nu este acceptată de asemenea nici părerea unei patogeneze potrivit căreia, rinichiul de şoc ar fi determinat de leziuni tubulare cauzate de o eliberare în organism de endotoxine sau dejecţii metabolice (22).

În prezent, sînt luate în discuţie două ipoteze patogenetice :

— Ischemia renală prin spasme arteriolare poate explica pe de-o parte anuria, iar pe de altă parte, leziunile tubulo-interstiţiale secundare (5) (20).

— Inflamaţia interstiţială primară poate determina anuria prin tulburări circulatorii produse în urma unor compresiuni tubulare şi vasculare (32).

Se pare că cea mai plauzibilă interpretare a patogenezei anuriei din rinichiul de şoc este aceea care admite că acest fenomen ar fi

determinat de o ischemie renală în urma unei vasoconstricţii arteriolare (25). Această ipoteză se sprijină pe date histopatologice, fiziopatologice şi experimentale. Numai ea permite explicarea discrepanţei existente între intensitatea profundă a deficienţii funcţionale renale şi discreţia leziunilor organice iniţiale. Încă nu se cunoaşte bine cum ia naştere această vasoconstricţie şi nici cauza care determină manifestarea ei brutală şi persistentă. Clinic şi experimental (15) (21) (23), s-a dovedit că orice stare de şoc se întovărăşeşte iniţial de o nefropatie funcţională (hipotensiunea provoacă o diminuare a filtraţiei glomerulare şi a fluxului sanguin renal). Dacă această hipotensiune este foarte scăzută poate apare chiar anurie. În a doua fază a şocului, se produce o vasoconstricţie generalizată, care determină creşterea tensiunii arteriale, readucînd la normal filtraţia glomerulară. În unele cazuri, vasoconstricţia exercită asupra rinichiului o influenţă defavorabilă, care duce la apariţia unei anurii persistente şi a unor leziuni morfologice tubulare şi interstiţiale. Se admite că în asemenea cazuri, vasoconstricţia arteriolară ar fi sub dependenţa unor factori umorali, cum ar fi deshidratarea, tulburările hidro-electrolitice, eliberarea de endotoxine etc., care i-ar imprima acest caracter grav. Trebuie de subliniat că o tensiune arterială normală la asemenea bolnavi nu permite a se conchide cu precizie starea de irigare renală şi nici excluderea diagnosticului de rinichi de şoc, dacă sînt prezenţi tabloul clinic de şoc şi factorii reputaţi ca şocogeni, în antecedentele imediate ale bolnavului (13).

Persistenţa anuriei şi după trecerea perioadei de ischemie ar putea pleda împotriva rolului ischemiei renale. Pe baza cercetărilor radiomicrografice, Burghele şi Ruggendorf (6) cred că irigaţia ar fi încă deficitară din cauza scurt-circuitării sîngelui prin by pass-urile juxta-glomerulare.

Irigaţia renală, în aceste circumstanţe, este suficientă pentru regenerarea epiteliilor tubulare, însă insuficientă pentru efectuarea unei filtraţii glomerulare normale. Pe de altă parte, studii de microscopie electronică (26) demonstrează că deşi irigaţia renală este adecvată, filtrarea glomerulară poate fi tulburată de modificările morfologice de la nivelul epiteliului glomerular. Mecanismele patogenice diferă în diferitele forme ale rinichiului de şoc.

Anatomie patologică

În timp ce glomerulii par intacţi, principalele modificări interesează sistemul tubular. Spre deosebire de Lucké (18), care credea că leziunile ar fi localizate la nivelul tubilor distali, de unde şi denumirea dată sindromului de „lower nephron nephrosis" de acest autor, Oliver şi colaboratorii (20) demonstrează prin microdisecţii, că leziunile sînt parcelare şi se localizează în toate segmentele nefronului cu excepţia primei 1/3 a tubului contort proximal. Oliver distinge două tipuri de leziuni : *tubulorhexis*, care se caracterizează printr-o ruptură circumscrisă a tubului urinifer şi *tubulonecroza*, cu aspect mai difuz. Tubulorhexis se întîlneşte în toate formele de rinichi de şoc. Îmbracă aspectul unor leziuni degenerative severe ale celulelor tubulare (ce pot merge pînă la necroze de coagulare), însoţite de leziuni disruptive ale membranei bazale, cu localizări focale nesistematizate pe anumite segmente ale nefronului. Spre deosebire de tubulopatiile toxice unde predomină necroza, în cazul rinichiului de şoc, predomină cu exclusivitate rupturile.

În afară de leziunile de mai sus, se mai pot observa concomitent leziuni interstiţiale şi leziuni glomerulare. Aceste aspecte morfologice îndreptăţesc pe numeroşi autori să încadreze rinichiul de şoc în grupul nefropatiilor tubulo-interstiţiale. Leziunile interstiţiale sînt de obicei discrete. Ele apar cu deosebire la bolnavii cu necroze întinse şi la cei menţinuţi mult timp în viaţă prin rinichi artificial înainte de a sfîrşi prin deces. În acest stadiu, fibroza interstiţială se poate situa pe primul plan, epiteliile tubulare fiind în această etapă, deja regenerate.

După intensitatea şi difuziunea leziunilor morfologice renale se pot separa 3 aspecte clinice ale rinichiului de şoc :

a) *azotemia extra-renală*, cînd ischemia nu a izbutit să producă leziuni necrotice ale celulelor tubulare, modificîndu-le doar funcţia lor ;

b) *necroza tubulară acută*, cînd ischemia produce necroze cu caracter circumscris. (Fig. 43, Fig. 44).

c) *necroza corticală renală bilaterală*, atunci cînd hipoxia este atît de importantă încît conduce la apariţia unei necroze a corticalei renale.

Fiziopatologie

În general, fiziopatologia rinichiului de şoc se suprapune cu aceea a insuficienţei renale acute. Din cauza anuriei sau a oligoanuriei şi a unei extracţii renale de PAH nesemnificative, este aproape imposibil de explorat corect funcţiile renale prin metoda clearance-urilor. În aceste circumstanţe, în care valoarea clearance-ului PAH-ului poate atinge valoarea de 1 ml/mm şi chiar mai puţin cînd extracţia PAH-ului oscilează între 1—10%, este necesară recurgerea la alte metode de investigare funcţională. Întrebuinţînd Kriptonul radioactiv Kr^{85}, Brun şi colaboratorii (4) arată că la începutul perioadei anurice, fluxul sanguin renal nu depăşeşte 10—20% din valorile

normale. Pe de altă parte, determinarea diferenței arterio-venoase de oxigen oferă valori normale sau chiar crescute, ceea ce exclude ipoteza unui scurt-circuit arterio-venos medular sugerat de Trueta (30).

În ceea ce privește filtrația glomerulară, se poate admite că în primele zile ale anuriei, aceasta este complet absentă. Însă, ulterior, în stadiul de necroză tubulară, cînd fluxul sanguin devine mensurabil, se poate admite că există o filtrație glomerulară, însă ultrafiltratul rezultat este complet reabsorbit. În această fază evolutivă a bolii, reabsorbția tubulară este pasivă și se face printr-un epiteliu lezionat și cu multe disrupții. Edemul interstițial întîlnit uneori, se datorește acestei fugi din lumenul tubular spre spațiul interstițial.

Debitul filtrației glomerulare determinat pe baza clearance-ului cu inulină sau hiposulfit de sodiu, este egal cu 1—2 ml/mn, inferior filtrației glomerulare reale, însă în perfect acord cu consecințele directe asupra organismului.

Cînd tubii devin permeabili și se instalează continuitatea epitelială, orice creștere cît de modestă a filtrației glomerulare se poate traduce clinic printr-un adevărat debaclu urinar. Din cauza abolirii încă a funcțiilor tubulare specifice, canaliculele urinare nu servesc decît la transportul ultrafiltratului fără a-i modifica compoziția. În acest mod, un filtrat glomerular de 2—3 ml/mn, poate antrena o diureză de 3—4 litri/24 ore. Între plasmă și urină, în această perioadă, nu există nici un fel de diferență calitativă și cantitativă. Dacă se face abstracție de presiunea oncotică a proteinelor sustrăgîndu-se miliosmolii corespunzători ureei, plasma și urina sînt izotonice.

În condițiile de mai sus, chiar o diureză mai abundentă nu poate debarasa organismul de metaboliți acumulați. Astfel, se poate explica, în timpul fazei poliurice, creșterea azotului neproteic sanguin. Odată cu vindecarea leziunilor tubulare și interstițiale, fluxul sanguin renal și filtrația glomerulară evoluează spre normalizare, ducînd într-un timp scurt, la o recuperare funcțională rapidă.

Tulburările umorale din cursul rinichiului de șoc se datoresc după Hamburger (16) următoarelor cauze : a) *afecțiunii declanșante*, b) *disfuncției renale*, c) *suferinței celulare* (determinată de schimburile dintre diferite compartimente ale organismului) și, d) *unui tratament medicamentos inadecvat*.

Astfel, hiperazotemia și hiperkaliemia, care se datoresc în general anuriei, pot fi agravate și din cauza unui hipercatabolism celular. Edeme nu apar atîta vreme cît aportul lichidian nu este excesiv (edeme adevărate cînd se administrează bolnavului soluții izotonice de ClNa și edeme intracelulare cu hipotonie plasmatică, dacă se administrează în exces, soluții glucozate).

În cursul fazei poliurice pot apare hipokaliemie și deshidratare. În ceea ce privește tensiunea arterială, ea este la început scăzută, iar apoi crește treptat pînă la normalizare. În cursul ischemiei renale ea poate atinge valori ridicate. Un alt simptom frecvent întîlnit este anemia. Ea ar putea fi cauzată de : a) natura afecțiunii declanșante (hemoliză posttransfuzională, șoc hemoragic), b) autointoxicație metabolică (anemie de tip aplastic hemolitic), c) din cauza diminuării eritropoietinei renale.

Simptomatologie

Simptomatologia rinichiului de șoc parcurge, indiferent de etiologie, trei faze : *faza preanurică, faza oligo-anurică* și *faza poliurică*.

FAZA PREANURICĂ se caracterizează prin prezența semnelor cauzate de agentul etiologic și de starea de șoc. În unele forme etiologice (traumatisme, intervenții chirurgicale, accidente post-transfuzionale, hemoragii etc.) ele apar chiar de la început ; în alte forme (toxiinfecții, intoxicații), ele se instalează în cursul bolii declanșante.

FAZA OLIGO-ANURICĂ se poate instala în primele 24 ore după producerea șocului (operator, traumatic, hemoragic, transfuzional) sau, uneori, chiar după 2—3 zile mai tîrziu. În unele cazuri, anuria poate fi completă și bruscă, în altele, diureza diminuă progresiv, ajungînd după 3—5 zile la cantități foarte scăzute. Numai rareori, excreția urinară încetează complet. De obicei, se elimină 20—30 ml/24 ore, iar în cazurile mai puțin grave, chiar 200—300 ml/zi. Cînd diureza este mai mică de 100 ml/24 ore, se definește cu termenul de anurie, deasupra acestei valori, oligurie. Odată cu reducerea debitului urinar se observă și o alterare calitativă a urinii, care devine foarte apropiată de filtratul renal glomerular. Durata anuriei este în medie de 10 zile. Se citează cazuri cînd bolnavii au supraviețuit după 28 zile de anurie (1) sau chiar de 33 zile (2), prin aplicarea metodelor de epurație extra-renală.

Starea generală depinde de acuza declanșantă. După scoaterea din șoc, bolnavii se pot simți cîteva zile bine, după care încep a resimți oboseală și inapetență. Acestor simptome li se adaugă ulterior grețuri, vărsături, somnolență sau agitație, halenă amoniacală, respirație profundă, limbă saburală, ulcerații mucoase, epistaxis, precoma și coma uremică.

Semn de rău augur este pericardita fibrinoasă a uremicului care se traduce clinic prin dureri precordiale vii și intolerabile, întovărășite de dispnee și anxietate. Această pericardită, spre deosebire de acea întîlnită la uremicii cronici, este reversibilă dispărînd în 5—8

zile de la vindecarea insuficienţii renale acute. În această fază, electrocardiograma poate pune în evidenţă perturbările determinate de o hiperkaliemie (unde T înalte şi ascuţite, alungirea intervalului PQ şi a complexului QRS). În intoxicaţiile potasice extreme, undele P dispar, blocul atrioventricular devine complet, iar în final apare flutterul ventricular.

Urina prezintă o densitate scăzută ce oscilează între valorile extreme de 1008—1012. Ea conţine urme de proteine, leucocite, cilindri şi rareori, hematii. Reacţia ei este neutră sau uşor alcalină sau acidă. În cazurile de crush syndrome, hemoragii, accidente transfuzionale, se pot întîlni în urină cilindri pigmentari. Dacă bolnavul este corect hidratat, el nu prezintă edeme. Acestea apar dacă aportul exogen de lichide este inadecvat. În sînge, în acest timp, se produce o creştere a azotului neproteic, (mai ales ureea), şi de potasiu, magneziu, sulfaţii, fosfaţii, acizii organici şi aminaţi şi creatinina. Rezerva alcalină, clorurii şi calciu sînt scăzuţi. Nutremia este variabilă ; în general este scăzută. Formula sanguină relevă o leucocitoză cu limfopenie relativă şi anemie hipocromă. Bolnavul poate muri în stadiul de anurie, în comă uremică, în colaps vascular sau din alte motive.

FAZA POLIURICĂ urmează celei oligo-anurice, dacă bolnavul supravieţuieşte acestei condiţii patologice. Se caracterizează prin reapariţia diurezei. La început, urina prezintă un deficit calitativ (perioada diurezei timpurii), ceea ce împiedică restabilirea echilibrelor umorale. Ulterior, urina devine mai concentrată ceea ce determină dispariţia sindromului de insuficienţă renală (perioada diurezei tardive).

Din punct de vedere simptomatologic, această fază se caracterizează printr-o ameliorare subiectivă marcată în pofida unei creşteri a ureei sanguine, care mai tîrziu rămîne staţionară sau chiar scade. Se remarcă adesea o hipokaliemie şi deshidratare importantă, dacă nu se iau măsuri terapeutice adecvate. Se poate observa de asemenea şi prezenţa unei hipertensiuni arteriale tranzitorii. Mai tîrziu, în faza de convalescenţă, atît starea generală cît şi parametrii biologici şi funcţionali renali se ameliorează progresiv pînă ce revin la valorile iniţiale normale.

Formele clinice

Criteriul etiologic stă la baza definirii formelor clinice de rinichi de şoc. Se deosebesc următoarele forme : a) *rinichiul de şoc din sindromul de zdrobire*, b) *rinichiul de şoc după traumatisme grave*, c) *rinichiul de şoc postoperator*, d) *rinichiul de şoc din arsuri*, e) *rinichiul de şoc prin incompatibilitate transfuzională*, f) *rinichiul de şoc post-abortum*, g) *rinichiul de şoc prin stări hipovolemice*, h) *rinichiul de şoc din intoxicaţii şi toxiinfecţii*.

Evoluţie şi prognostic

Rinichiul de şoc are totdeauna o evoluţie severă şi în pofida mijloacelor moderne de tratament (epuraţia extra-renală), mortalitatea în ansamblu rămîne destul de ridicată situîndu-se între extreme de 25—60% din cazuri. Decesul poate surveni în oricare din cele trei faze evolutive. În faza preanurică, moartea poate fi produsă atît prin şoc cît şi din cauza care a determinat apariţia lui. În faza oligo-anurică, bolnavul poate fi pierdut din cauza insuficienţei renale, iar în faza poliurică, de existenţa tulburărilor hidroelectrolitice şi de diferite infecţii rezistente la antibiotice.

În cazurile cu evoluţie favorabilă, bolnavul după ce a trecut prin cele trei faze evolutive, se vindecă în decurs de luni, fără sechele. Uneori, după trecerea etapei oligo-anurice, bolnavul rămîne cu o leziune renală cronică, care evoluează progresiv spre o insuficienţă renală cronică. Prognosticul rinichiului de şoc depinde de starea generală şi vîrsta bolnavului, de cauza declanşatoare, de intensitatea şi durata anuriei şi de mijloacele de tratament întrebuinţate. Dintre aceşti factori, cei mai importanţi în dirijarea sensului evolutiv şi al prognosticului, sînt cei etiologici. Astfel, formele de şoc post-traumatic determină încă un procent crescut de decese de 53% (29) sau chiar de 70% (15), cele post-transfuzionale de 25% (10) (14), cele post-abortum de 9—22% (14).

DIAGNOSTICUL POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

DIAGNOSTICUL POZITIV al rinichiului de şoc se pune pe baza asocierii condiţiilor etiologice cu potenţă şocogenă, pe semnele clinice de şoc şi pe baza existenţei tabloului clinic, umoral şi urinar de insuficienţă renală acută. În lipsa semnelor caracteristice şi a incertitudinei anamnezei (absenţa hipotensiunii mai ales în cursul vasoconstricţiei reflexe periferice şi renale, absenţa oligo-anuriei şi mai ales, nedecelarea cu precizie a agentului şocogen) se va recurge la alte mijloace pentru precizarea diagnosticului. În acest sens, de importanţă deosebită este determinarea densităţii urinare şi a concentraţiei de uree şi clor în urină. Această investigare permite, chiar de la început, depistarea semnelor de insuficienţă renală, care nu se traduc prin simptomatologie clinică.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL. În fața unui bolnav cu oligo-anurie, prima problemă care se pune este aceea de a se ști dacă este vorba de o insuficiență renală acută din cursul rinichiului de șoc (tubulopatie ischemică) sau alte cauze posibile. În primul rînd trebuie de precizat dacă este vorba de o adevărată anurie și nu de o retenție de urină prin obstrucția căilor urinare. În caz de anurie, vezica urinară este goală (verificată prin percuție și sondaj). Dacă există o retenție de urină prin hipertrofie prostatică sau calcul vezical, bolnavul percepe dureros distensia vezicală, matitatea atinge ombilicul și sondajul permite recoltarea unei cantități mari de urină. Chiar dacă vezica este goală nu se poate infirma o retenție supravezicală, care poate fi precizată numai prin cistoureteroscopie. Cînd anuria este evidentă, trebuie căutată cauza. În afară de anuria din șoc, alte nefropatii trebuiesc luate în discuție pentru diagnosticul diferențial : *nefropatiile funcționale, nefritele interstițiale septice, pielonefritele* și *glomerulonefritele acute.*

În toate aceste afecțiuni se observă dureri lombo-abdominale mai mult sau mai puțin intense. În rinichiul de șoc ele lipsesc și apar numai excepțional în anumite forme clinice (transfuzii incompatibile). Anuria din șoc este totdeauna în relație cu o agresiune acută, care a antrenat un colaps. Dacă anuria nu durează mai mult decît hipotensiunea, este vorba de o nefropatie funcțională. Cînd ea persistă, trebuie să se admită că ne găsim în fața unei nefropatii organice. Diferențierea acestor două forme este foarte dificilă la început și precizarea survine numai în cursul evoluției.

În ceea ce privește nefropatiile toxice, ele apar în urma unei intoxicații cu diferite substanțe toxice (săruri de mercur, ciuperci otrăvitoare, antigel etc.), manifestîndu-se prin vărsături și alte simptome gastro-intestinale. Trebuie de subliniat că unele anurii de cauză medicamentoasă se situează între *nefropatiile toxice* și rinichiul de șoc.

NEFRITELE INTERSTIȚIALE ACUTE se prezintă înainte de apariția anuriei cu hipertermie și dureri renale foarte vii. Diferențierea rinichiului de șoc de o insuficiență renală acută din *glomerulonefrita difuză acută* se va face ținîndu-se seama de următoarele criterii : a) *debutul* survine postinfecțios în glomerulonefrita acută și după infecții, intoxicații, hemoliză, traumatisme etc., în rinichiul de șoc, b) *diureza* este hipostenurică, oligo-anurică în rinichiul de șoc și hiperstenurică și numai rar oligo-anurică în glomerulonefrita acută, c) *tensiunea arterială* este scăzută (hipotensiune) la început și ulterior, poate crește în rinichiul de șoc, în timp ce în glomerulonefrita acută ea poate apare de la început însoțindu-se și de bradicardie, d) în rinichiul de șoc, *edemele* lipsesc sau sînt foarte discrete,

în timp ce în glomerulonefrită ele pot apare chiar de la debutul maladiei, e) *ureea crește rapid* în rinichiul de șoc și mai lent în glomerulonefrita difuză acută, unde numai uneori depășește valoarea de 100 mg%, f) *substanțele aromatice* ca și ureea cresc rapid și masiv în rinichiul de șoc și rămîn normale sau cresc puțin în glomerulonefrita difuză acută, g) *sedimentul urinar prezintă microhematurie* și cilindrurie în rinichiul de șoc, iar în glomerulonefrita acută poate apare și hematurie macroscopică, h) *proteinuria* este foarte redusă în rinichiul de șoc și dozabilă în glomerulonefrita difuză acută, i) *mio sau hemoglobinuria* pot fi prezente în rinichiul de șoc și lipsesc totdeauna în glomerulonefrita difuză acută.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC. Cînd condiția etiologică ce determină suferința renală este brutală și evidentă, diagnosticul etiologic al rinichiului de șoc este ușor de stabilit. Este vorba în aceste cazuri de traumatisme întinse, zdrobiri, hemoragii mari, intervenții chirurgicale, transfuzii incompatibile, arsuri, traumatisme craniene, tulburări hidro-electrolitice mari, sindroame toxico-infecțioase maligne, electrocutare etc. În cazurile în care lipsesc factorii etiologici evidenți, diagnosticul se bazează pe datele clinice prezente în cursul examinării bolnavului. În asemenea circumstanțe, trebuie avută în vedere prezența sau absența icterului, care evocă prezența unei hemolize sau a unui proces de hepato-nefrită. În caz de hemoliză, se va face diagnosticul etiologic cu : a) *rinichiul de șoc post-abortum.* Semnele distinctive ce trebuiesc luate în considerare sînt : aspectul palid-cenușiu a bolnavei, hipertermia (40°C și frisoane), opresiune respiratorie, modificări la nivelul uterului, hemocultura deseori pozitivă (prezența clostridium perfringens). b) *septicemiile cu bacilul funduliformis* sau *streptococ anaerob* din unele infecții post-abortum, c) febra bilioasă hemoglobinurică ce survine la un malaric tratat cu chinină, d) *accidente post-transfuzionale* (sînge incompatibil), e) *diferite intoxicații :* cu hidrogen arseniat, cu ciuperci (amanita phalloides), clorați (methemoglobinurie).

În cazul *absenței unui proces de hemoliză,* icterul poate fi determinat de către o hepato-nefrită (diagnostic confirmat de simptomele clinice și de semnele de laborator). În asemenea situații, vor fi luate în considerare următoarele afecțiuni : a) *hepato-nefritele toxice* cauzate de diferite intoxicații (cloroform, fosfor, apiol, tetraclorura de carbon), b) *angiocolita uremigenă,* caracterizată prin tulburări gastro-intestinale, dureri în hipocondrul drept, oligo-anurie, frisoane, accese febrile pseudo-malarice, c) *leptospiroza icterohemoragică* se caracterizează prin : anurie precedată de o fază preicterică cu debut brusc, frison, febră, herpes, hemoragii, meningism, icter intens însoțit de vasodilatație cutanată și hemoragii subconjunctivale, pre-

zența leptospirelor în primele 10 zile în sînge și pozitivitatea reacțiilor serologice specifice după a 15-a zi, evoluție gravă, adeseori mortală.

Atunci cînd icterul este absent, însă bolnavul prezintă febră trebuie suspectat în etiologia rinichiului de șoc un proces infecțios (septicemie, peritonită).

Cînd lipsesc atît icterul cît și febra, însă pacientul acuză dureri abdominale intense, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu abdomenul acut chirurgical (peritonită, ocluzie intestinală, pancreatită acută etc). Durerile abdominale însoțite de diferite tulburări digestive pot sugera prezența : toxiinfecțiilor alimentare, stenoză pilorică sau diferite intoxicații. În tubulonefroza necrotică după intoxicații mercuriale, tabloul clinic, în primele ore de la ingestia toxicului, se manifestă prin tulburări digestive (grețuri, vărsături), arsuri bucale, oesogastrice, diaree sanguinolentă și poliurie. Anuria se instalează ulterior, la 48—60 ore dela intoxicație. Aceleași fenomene pot fi întîlnite și în alte intoxicații prin metale grele (aur, bismut, plumb, arsenic). Și în fine, *apariția rinichiului de șoc după utilizare de sulfamide* este sugerată de priza recentă de sulfamide, toleranța bună a anuriei, prezența cristalilor de sulfamide în urină la cîteva zile după ingestia lor. Procesul morbid este facilitat de restricția de lichide în cursul terapiei cu sulfamide și o acidifiere prea intensă a urinelor.

Tratament

Deși tratamentul rinichiului de șoc este prezentat în diferitele sale aspecte etiologice la capitolul insuficienței renale acute, totuși, în această parte se va aborda principial terapeutica conservatoare a insuficienței renale cauzată de rinichiul de șoc, în scopul de a preveni evoluția defavorabilă a bolii prin neacordarea la timp și în mod inadecvat a unei asistențe medicale de care depinde în mare măsură supraviețuirea bolnavului.

ÎN FAZA DE URGENȚĂ se va trata starea de șoc dîndu-se prioritate reumplerii vasculare. Se începe prin administrare de soluții macromoleculare, care vor fi înlocuite cît mai repede posibil, cu sînge integral. Pentru a se limita riscul supraîncărcării, reumplerea se va efectua sub controlul presiunii venoase centrale, pînă la revenirea la valori normale a tensiunii arteriale (27). Se utilizează paralel și celelalte mijloace de deșocaj, fără a se recurge la vasopresoare, care măresc riscul edemului pulmonar acut și care nu pot fi întrebuințate decît după o repleție vasculară suficientă. Dacă există o stare ventilatorie precară, este necesară instituirea unei asistențe ventilatorii asistate cu mască, după intubație traheală, care va fi continuată pînă

la reapariția unei ventilații spontane de bună calitate. Hiperkaliemia confirmată de ecg și de ionograma sanguină trebuie rapid corectată. În caz de hemoliză intensă și cu un număr de hematii sub 2 milioane/mmc, se practică o exsanguinotransfuzie (care nu are însă nici o valoare ca metodă de epurație extra-renală).

DUPĂ FAZA DE URGENȚĂ, odată cu restabilirea unei stări hemodinamice normale, se va institui tratamentul cu furosemid, administrîndu-se intra-venos cîte 160 mg la fiecare 4 ore (lasix, lasilix, furosemidă). În numeroase cazuri de insuficiență renală formă moderată sau cu diureză conservată și mai puțin în formele organice, se poate obține o diureză hidro-sodată, care trebuie compensată din trei în trei ore prin perfuzii de ser glucozat 5% în care se introduc în medie 6 g ClNa și 1,50 g ClK la litru (11) (28). La bolnavii unde acest tratament are efect favorabil, se va continua astfel pînă ce ureea scade sub 1,5 g‰. În caz de eșec, injecțiile de furosemid se opresc pentru a se încerca din nou această terapeutică, după 3—4 zile. Riscul major al acestei terapeutici este legat de o eventuală subcompensare a pierderilor hidro-electrolitice, care poate induce rapid o stare de deshidratare acută. Cînd subcompensarea prin perfuzare de lichide persistă, trebuie să se restrîngă diureza diminuînd dozele de furosemid. În această circumstanță, dacă ureea nu este mai mare de 1,5 g‰, se va prefera o probă cu manitol. O perfuzie de 250 ml manitol 10%, într-o perioadă de 3 ore, reușește să antreneze o reluare francă a diurezei. În caz de eșec, nu se va continua proba pentru a nu se produce o supraîncărcare hidrică și osmotică. Dacă primul rezultat este favorabil, se va perfuza în timp de 24 ore, o doză maximă de 500 ml. manitol 10%.

Tratamentul tulburărilor biologice ale insuficienței renale acute în formele clinice de rinichi de șoc

UREEA SANGUINĂ, care de fapt reflectă acumularea în organism a ansamblului de metaboliți azotați ieșiți din catabolismul protidelor alimentare și tisulare poate beneficia de un regim caloric zilnic de 2 000—4 000 calorii, sub formă glico-lipidică. Întrucît anorexia și pericolul hiperhidratării împiedică aceste aporturi alimentare, se va reduce catabolismul protidic endogen tratîndu-se precoce boala inițială și complicațiile care duc la apariția rinichiului de șoc și se vor elimina antibioticele de genul tetraciclinelor și în caz de melenă, mici clisme evacuatoare.

NATRIU. Regimul va fi asodat, înafară de cazurile în care se produc pierderi extra-renale, cînd acestea vor fi compensate adec-

vat. Se vor elimina din alimentaţie preparatele industriale ce conţin sare, iar dintre medicamente, sărurile sodate, penicilina sodică şi pyopen.

APA. În orice insuficienţă renală acută, deci şi în rinichiul de şoc, este necesară o restricţie hidrică severă. Se va administra în fiecare zi bolnavului un volum de apă care reprezintă suma fracţiunilor următoarelor : volumul exact a pierderilor extra-renale, volumul diurezei reziduale şi 300 ml, care reprezintă cu aproximaţie diferenţa dintre pierderile prin perspiraţie şi transpiraţie şi producerea de apă endogenă.

Bolnavul trebuie cîntărit zilnic şi dacă raţia de lichide este corectă, el trebuie să piardă 200—300 ml pe zi. O greutate stabilă sugerează instalarea progresivă a unei intoxicaţii cu apă, tradusă concomitent prin scăderea hematocritului, a natremiei şi protidemiei. În aceste circumstanţe, aportul hidric va fi redus pînă la un echilibru hidric corect.

KALIUM. Kaliemia depinde de echilibrul acido-bazic şi absenţa eliminării acizilor ficşi expune bolnavul cu insuficienţă renală acută la acidoză şi la hiperkaliemie. În acest sens, trebuiesc urmărite evoluţia pH-ului sanguin, a pCO_2, a bicarbonaţilor şi a kaliemiei. În caz de hiperkaliemie, se vor suprima din alimentaţie bananele, ciocolata, fructele, legumele, care conţin mari cantităţi de potasiu şi se vor administra unele medicamente care au rolul de a diminua în sînge acest cation. Se vor administra : rezinele schimbătoare de cationi (Kayéxalate) în doze de 60—80 g pe zi, diluate în puţină apă (per os sau în clisme reţinute), bicarbonat sau lactat de sodiu (cu prudenţă din cauza posibilităţii de supraîncărcare cu sodiu), THAM, bicarbonat de calciu, perfuzii cu ser glucozat 30% şi insulină (expune la supraîncărcare hidrică).

Hipokaliemia este numai rareori întîlnită (în caz de alcaloză prin vărsături, depleţie potasică anterioară etc.). Ea nu trebuie tratată decît atunci cînd pune în pericol viaţa bolnavului.

În ceea ce priveşte celelalte mijloace medicamentoase de tratament, trebuie de subliniat că manipularea lor trebuie făcută cu deosebită atenţie, dat fiind posibilitatea de a fi reţinute în organism mai mult decît în cazurile normale. Se va recurge în caz de infecţii la antibioticele cu spectru larg de acţiune şi care nu sînt nefrotoxice. Se va manifesta atenţie deosebită pentru asanarea chirurgicală corectă şi precoce a focarelor de infecţie spre a se evita apariţia unor septicemii redutabile la aceşti bolnavi. Pentru a se preveni accidentele carenţiale, se vor administra vitamine din grupul B.

În perioada de reluarea diurezei, care poate surveni într-un interval variabil între cîteva zile-6 săptămîni, se va lărgi prescripţia hidro-sodată, menţinîndu-se totuşi un bilanţ negativ, obiectivat prin curba ponderală. Compensarea exactă a pierderilor urinare poate duce la o poliurie rapidă şi periculoasă. Aporturile de potasiu vor fi suficiente pentru a evita o eventuală depleţie. Cînd ureea scade sub 1 g‰ se vor reintroduce progresiv în alimentaţie protidele. Cînd valoarea ureei sanguine creşte progresiv şi atinge valoarea de 2 g‰ sau cînd tulburările hidro-electrolitice sau acido-bazice nu pot fi controlate prin tratamentul conservator, se va recurge la epuraţia extra-renală prin rinichi artificial sau dializă peritoneală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Alwall N., Tornberg A. :* Acta ned. Scand., 1953, 147, 31 ; 2. *Anthonisen P., Brun C., Crone C. :* Lancet, 1956, 11, 1277 ; 3. *Brun C., Munck O. :* Lancet, 1957, 11, 603 ; 4. *Brun C., Crone C., Davidsen H. G. :* Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1955, 89, 687 ; 5. *Bull G. M., Joekes A., Lowe K. G. :* Clin. Sci., 1950, 9, 379 ; 6. *Burghele T., Ruggendorff E. W. :* Rinichiul de şoc. Edit. Acad. R.S.R., 1962 ; 7. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale. Edit. Medicală Buc., 1972 ; 8. *Corcoran A. C., Page I. :* Arch. Surg., 1945, 51, 93 ; 9. *Corcoran A. C., Page I. :* JAMA, 1946, 131, 500 ; 10. *Dérot M., Legrain M. :* Ann. Méd., 1953, 54, 581 ; 11. *Desmonts J-M., Dentan M., Andreassian B., Weiss Y. :* Presse Méd., 1970, 44, 1942 ; 12. *Dimitriu C. C., Beroniade V. :* Nefrologia. Edit. Medicală Buc. 1963 ; 13. *Funck-Brentano J.-L., Jungers P. :* Presse Méd., 1960, 68, 860 ; 14. *Hall M., Kerr S., Smart G. :* Brit. J. Urol., 1961, 33, 41 ; 15. *Hamilton P. B., Phillips R. A., Hiller A. :* Am. J. Physiol. 1948, 152, 517 ; 16. *Hamburger J. :* Rapp. XXVIII-e Congr. franc. Méd., 1951 ; 17. *Hamburger J. et Coll. :* Néphrologie. Edit. Flammarion Paris, 1966.

2. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ DIN CURSUL INFECŢIILOR PERITONEALE POST-OPERATORII

Infecţia peritoneală secundară intervenţiilor abdominale pentru o afecţiune abdominală septică sau neseptică facilitează apariţia unor complicaţii grave hemodinamice, renale şi respiratorii. Infecţiile peritoneale acute sînt cauza determinantă în circa 50% din insuficienţele renale acute post-operatorii (3). După cum se ştie, frecvenţa etiologiei post-operatorii în ansamblul insuficienţei renale acute este foarte mare. Astfel, în statistica lui Moscotchenco şi colaboratorii (11) efectuată pe 169 cazuri, această etiologie se întîlneşte la 25,8% dintre bolnavii cu uremie acută post-operatorie.

Circumstanţe anamnezice

Vîrsta şi sexul bolnavilor nu constituie a priori factori favorizanţi ai infecţiei peritoneale. *Natura intervenţiei chirurgicale* se pare că joacă un rol important în timpul intervenţiilor pe abdomen, cu potenţe negative asupra rinichiului. Astfel, cele mai multe statistici (10) (14) arată că intervenţiile pe tractusul digestiv şi pe căile biliare sînt la originea celor mai multe complicaţii peritoneale (85—90%) generatoare de insuficienţă renală acută. Mai rar incriminate în geneza insuficienţei renale acute sînt complicaţiile peritoneale post-operatorii pentru chirurgia splinei şi a organelor genitale feminine. Trebuie de subliniat că infecţia peritoneală se observă cu egală frecvenţă în cursul intervenţiilor operatorii pentru afecţiuni septice sau afecţiuni neseptice (3). Cele mai multe complicaţii renale apar în cursul peritonitelor generalizate. Diagnosticul infecţiei peritoneale şi al insuficienţei renale acute constituie baza etichetării unei oligo-anurii ca secundară unei infecţii peritoneale post-operatorii.

Semnele locale ale unei infecţii peritoneale sînt de obicei discrete şi foarte dificile de interpretat, după o intervenţie pe abdomen. Ele sînt reprezentate de :

— *Tulburări ale tranzitului* (încetinirea tranzitului după o reluare normală, pareză intestinală sau întîrziere în reluarea tranzitului, meteorism izolat, oprirea emisiei de gaze, diaree inexplicabilă etc.) ;

— *durere la palpare pelvină* cu bombarea şi împăstarea fundului de sac a lui Douglas. Numai rareori se poate întîlni triada simptomatică a lui Mondor.

În general, contractura abdominală survine tardiv, cînd se instalează semnele clinice şi biologice de insuficienţă renală acută.

SINDROMUL INFECŢIOS este foarte dificil de interpretat, deoarece un episod febril de 38—39°C, în decursul intervenţiilor pe abdomen este foarte frecvent întîlnit. Puseurile febrile însoţite de frison, agitaţie, polipnee tranzitorie şi diminuarea tensiunii arteriale pot sugera o stare bacteriemică, ce impune efectuarea unei hemoculturi.

De obicei, ceea ce atrage atenţia asupra unei stări septicemice la un recent operat pe abdomen este apariţia, în afară de orice fenomen de hemoliză, a unui icter retenţional, fără citoliză majoră. Devulder şi colaboratorii (3) practicînd sistematic hemoculturi numeroase, au arătat că în decursul intervenţiilor chirurgicale pe abdomen, stări bacteriemice sau septicemice au fost înregistrate la 52% din cazuri.

Aceiaşi autori au demonstrat că examenul lichidului de puncţie sau de spălare peritoneală a pus în evidenţă în 58,3% din cazuri, existenţa unei peritonite latente. De obicei, germenii incriminaţi cel mai frecvent sînt : pseudomonas aeruginosa, escherichia coli, proteus, streptococus fecalis, şi dintre anaerobi, clostridium. De multe ori există şi asociaţii de microbi : klebsiella-proteus, klebsiella-pseudomonas aeruginosa etc.

SINDROMUL INSUFICIENŢEI RENALE poate debuta în următoarele ore sau zile după intervenţia chirurgicală pe abdomen prin oligurie, oligo-anurie şi hiperazotemie. Este interesant de subliniat că foarte frecvent, instalarea semnelor clinice sau biologice de insuficienţă renală preced pe cele revelatoare unei complicaţii infecţioase peritoneale. Numai cu totul excepţional, anuria iniţială are un caracter brusc ; majoritatea bolnavilor rămîn de obicei oligurici sau oligo-anurici. Insuficienţa renală acută, în majoritatea cazurilor are un caracter organic prin lezionarea parenchimului rinichiului. Acest fapt este confirmat de existenţa hiperazotemiei, a hipercreatininemiei, micşorarea concentraţiei ureice urinare, creşterea natriurezei şi a raportului Na/K, care este mai mare de 1. În statistica lui Devulder şi colaboratorii (3), numai 16,6% din cazuri au prezentat insuficienţă renală acută funcţională.

Etio-patogeneză

Cei mai mulţi dintre autori consideră că peritonitele post-operatorii sînt în proporţie de 60% din cazuri de origine intestinală şi numai 25% de origine biliară. Agentul infecţios este izolat prin hemoculturi repetate (10 în 48 ore), în prezenţa celui mai mic semn infecţios concomitent unei insuficienţe renale acute. Cei mai mulţi germeni sînt gram negativi, deşi s-au izolat şi alte specii şi chiar anaerobi (bacterioides fragilis). După cum s-a arătat, insuficienţa renală care complică o peritonită post-operatorie, este cel mai frecvent, organică. Iniţial funcţională, ea evoluează treptat spre organicitate în peste 40% dintre bolnavi. S-a demonstrat totuşi că o proporţie de 17% din bolnavi rămîn permanent cu o insuficienţă renală acută funcţională datorită unei deshidratări globale, sau unei deshidratări extra-celulare cu hipotonie plasmatică. Aceste forme necesită o reanimare hidro-electrolitică precoce şi competentă. În insuficienţele renale acute organice după infecţii peritoneale cu oligurie inferioară la 400 ml/24 ore sau diureză conservată, creşterea paralelă a azotemiei şi a creatininemiei şi cu o concentraţie ureică urinară inferioară valorii de 10 g/l şi raportul Na/K urinar superior lui 1, meca-

nismul fiziopatologic este univoc fiind reprezentat de rinichiul de şoc (şoc toxi-infecţios). Modificările hemodinamice pot fi numai preglomerulare, explicînd absenţa oricărei corelaţii între prezenţa sau gravitatea unui eventual şoc clinic şi importanţa leziunilor renale de tubulo-nefrită acută (3).

Cel mai adesea, peritonitele post-operatorii sînt consecinţa unei desfaceri a suturilor care provoacă pătrunderea germenilor intestinali în cavitatea peritoneală şi dezvoltarea peritonitei şi a complicaţiilor inevitabile septicemice şi toxi-infecţioase. În acest mod, orice infecţie renală post-operatorie trebuie să sugereze aceste fapte, care implică persistenţa şi dezvoltarea unei infecţii peritoneale, atîta timp cît reintervenţia abdominală nu este sistematic realizată, cît mai precoce.

Complicaţii

Complicaţiile cele mai des întîlnite sînt : infecţiile, sindromul hemoragic, şocul toxi-infecţios, tulburările respiratorii şi necroza corticală sechelară. Ele pot agrava insuficienţa renală şi determina decesul bolnavului.

a) *Complicaţiile infecţioase* sînt facilitate de către reanimarea îndelungată, care oferă numeroase porţi de întrare a germenilor în organism (sonde urinare, cateterisme venoase, shunturi arterio-venoase pentru hemodializă etc.). În general, aceste infecţii se fac cu germeni gram negativi şi uneori, cu candida.

b) *Complicaţiile hemoragice* sînt foarte grave şi frecvente. Se manifestă cel mai adesea ca hemoragii digestive precoce (prima srăptămînă), secundare unor leziuni locale (ulcer acut, gastrită hemoragică sau ulcero-hemoragică) sau unor tulburări de coagulare (coagulare intravasculară diseminată) la care intervin, după Kleinknecht (6), numeroşi factori determinanţi.

c) *Complicaţiile respiratorii* îmbracă un aspect grav. Ele se caracterizează printr-un edem interstiţial. Acest tip lezional de edem pulmonar cu presiune capilară scăzută, bogat în proteine, antrenează o hipoxemie severă. Se crede că acest edem ar reprezenta o consecinţă a alteraţiei anatomice a barierei alveolo-capilare. La geneza edemului contribuie mai mulţi factori : procese infecţioase şi endotoxinice, insuficienţa circulatorie din şoc, scăderea presiunii oncotice din cauza hipoalbuminemiei secundară pierderilor peritoneale şi intestinale. Edemul pulmonar infecţios poate produce o fibroză interstiţială şi alveolară, care evoluează rapid antrenînd o hipoxemie refractară şi prognostic defavorabil. Complicaţiile respiratorii de mai sus pot fi agravate şi de consecinţele insuficienţei renale acute, cum ar fi hiper-

hidratarea şi acidoza metabolică, precum şi de unele accidente trombo-embolice.

d) *Şocul toxi-infecţios recurent* este de rău augur atunci cînd peritonita post-operatorie a antrenat o insuficienţă renală organică.

e) *Sechelele insuficienţii renale acute* din cursul peritonitei post-operatorii sînt cu totul excepţionale atunci cînd o reintervenţie precoce a dus la vindecarea bolii.

Evoluţie şi tratament

Prognosticul infecţiilor peritoneale post-operatorii complicate cu insuficienţă renală acută este foarte grav şi chiar cu mijloacele actuale moderne de tratament, mortalitatea continuă să rămînă foarte ridicată, atingînd în medie 80—90% din cazuri. Elementul peiorativ important al evoluţiei şi prognosticului acestei afecţiuni este insuficienţa respiratorie. Este o complicaţie foarte gravă, care poate conduce spre evoluţie fatală, chiar şi în urma celor mai active metode de reanimare medicală şi tentative de reintervenţie abdominală precoce.

Coexistenţa altor complicaţii pe lîngă cele respiratorii, cum ar fi şocurile toxi-infecţioase recurente şi hemoragiile digestive, umbresc şi mai mult prognosticul. Se pare că tulburările metabolice provocate de insuficienţa renală acută şi controlate printr-un tratament medical şi epuraţie extra-renală, nu joacă un rol prea important în determinarea caracterului grav al bolii (4) (6) (7) (8) (14) (15). Trebuie de insistat că reanimarea medicală (vezi capitolul insuficienţei renale acute), nu trebuie să tergiverseze intervenţia chirurgicală. Totuşi aşa cum arată Devulger, chiar şi în cele mai bune condiţii de diagnostic şi de reintervenţie chirurgicală precoce, prognosticul rămîne nesigur. Reintervenţiile operatorii trebuiesc efectuate după apariţia primelor semne de insuficienţă renală acută revelatoare a unei infecţii peritoneale, adesea latentă. Avînd în vedere că simptomatologia nefrologică asociată sau nu cu un sindrom infecţios apare între a 2—15 zi de la intervenţie, este necesar atunci cînd se efectuează o intervenţie abdominală, să se supravegheze timp de cel puţin 1—2 săptămîni bolnavul din punct de vedere clinic şi biologic. În acest mod, se poate interveni activ cît mai precoce pentru a se împiedeca o serie de complicaţii foarte agravante pentru starea locală şi generală o bolnavului şi care constituie un mare risc pentru viaţa lui. Actul terapeutic fundamental constă dintr-o reintervenţie abdominală foarte precoce. Tehnicele cele mai moderne şi mai active de reanimare medicală, hemodinamică, respiratorie şi renală rămîn fără succes dacă nu se tratează chirurgical cauza determinantă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Barbanel C., Kleinchnecht D., Jungers P., Babinet P., Chanard J., Lachaud A. :* Nouv. Presse Méd., 1972, 1, 171 ; 2. *Dérot M., Cormier J. M., Morin J., Petrover M.:* Mém. Acad. Chir., 1967, 92, 909 ; 3.*Devulder B., Vauhille Ph., Houssin A., Dequiedt Ph., Leliövre G., Taquet A. :* Lille Méd., 1975, XX, 4, 346 ; 4. *Hamburger J., Richet G., Crosnier J., Funck-Brentano J.-L., Antoine B., Ducrot H., Mery J.-J., De Montera H. :* Néphrologie. 2. vol. Edit. Flammarion Paris, 1966 ; 5. *Hardwag R. M. :* Syndrome of dissemined intravascular coagulation. 1 col. C. Thomas, Springfield, 1966 ; 6. *Kleinknecht D., Jungers P., Chanard J., Barbanel C., Ganeval D., Rondon-Nucette M. :* Kidney Internat., 1972, 1, 190 ; 7. *Kleinchnecht D., Jungers P., Chanard J., Barbanel C., Ganeval D., Rondon-Nucette M. :* Actualités Néphrologiques Hôpital, Necker, Paris, 1971 ; 8. *Jngers P., Kleinchnecht D., Barbanel C. :* Ann. chirurgie, 1972, 26, 893 ; 9. *Lowe K. G. :* Acute renal failure : Scotish M. J., 1960, 6, 5, 1–14 ; 10. *Merreill J. P. :* Acute renal failure. Blackwell, 1964 ; 11. *Moskotschenko J.-F., Fries D.,* Vărvăruc Junimea cd. 506 11
Pozet N., Zech P., Traeger J. : La revue lyonnaise de médecine, 1966, XV, 14, 39 ; 12. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson C-ie édit. Paris, 1961 ; 13. *Strauss M. B. :* Amer. J. Surg., 1962, 103, 3, 321 ; 14. *Traeger J., Zech P., Servonnat F., Delaye J., Francois B., Laurent G., Moskotschenko J.-F., Bansillon C. :* Rev. lyonnaise de medecine, 1966, XV, 14, 7 ; 15. *Watschinger B. :* Therapie des akuten Nierenversagens : 20 Öster. Arztetagung Wien, 1967, Springer Verlag.

3. INSUFICIENȚA RENALĂ POST-ABORTUM

Insuficiența renală acută reprezintă în prezent principala complicație imediată a avorturilor provocate. Cu toată antibioterapia modernă și cu mijloacele de epurație extra-renală existente, insuficiențele renale post-abortum pot îmbrăca, în unele cazuri, o evoluție clinică severă. În practică, totuși, în marea majoritate a cazurilor, prognosticul este în general favorabil. Trebuie de subliniat caracterul provocat al avortului, deși el este mai totdeauna negat de bolnave. Cele mai frecvente metode abortive constau din punerea unei sonde sau din de injectarea intra-uterină a unei soluții de apă cu săpun (cel mai des).

Simptomatologie

În perioada de debut, tabloul clinic este dominat de mai multe elemente simptomatologice, care, de cele mai multe ori, se intrică între ele : *sindromul infecțios, hemoliza, șocul* și *oligo-anuria.*

a) *SINDROMUL INFECȚIOS* rămîne pe primul plan și este constant în primele trei zile ale bolii. El se evidențiază de la început

prin febră ridicată, mai mare de 39°C, care apare după unul sau mai multe frisoane, în orele ce urmează manevrelor endo-uterine. Concomitent, bolnavele se mai plîng de mialgii, contracții musculare și uterine, hiperestezie cutanată și prezența unui herpes bucal. În sînge, se evidențiază o hiperleucocitoză (peste 15 000 leucocite/mmc) cu polineutrofilie (80—90%). Cînd nu s-au administrat antibiotice, hemoculturile sînt pozitive punîndu-se în evidență, mai ales, Welchia perfringens, b. piocianic, b. coli sau stafilococ.

b) *HEMOLIZA* se constată în majoritatea cazurilor. Ea este foarte intensă și se traduce clinic printr-un icter și o culoare închisă a urinelor recoltate înainte de apariția anuriei. În sînge apare o anemie severă, însoțită de o creștere a hemoglobinemiei, ce se poate evalua prin simpla examinare a serului, printr-o creștere a bilirubinemiei indirecte. Cînd anuria nu s-a instalat încă, se poate pune în evidență hemoglobinuria. În toate cazurile este necesară precizarea faptului dacă procesul de homoliză continuă sau nu. Acest fapt se întîmplă mai ales atunci cînd febra persistă. Metoda cea mai bună pentru a avea certitudinea este de a urmări cu regularitate evoluția valorilor hematocritului.

c) *ȘOCUL ESTE INCONSTANT*, însă frecvent. Diagnosticul lui este foarte dificil. Existența lui se bazează pe următoarele elemente: cianoză, polipnee, răcirea extremităților și hipotensiune arterială (ea este greu de obiectivizat cînd nu se cunosc valorile tensionale anterioare). Șocul poate surveni nu numai în prezența unei hemolize, ci și în cazurile de metroragii abundente sau de infarcte uteroanexiale.

d) *ANURIA* este al patrulea element al insuficienții renale acute post-abortum. Anuria sau oligo-anuria se instalează de obicei rapid. Mai întîi bolnava devine oligurică, iar în zilele ce urmează, anurică. În primele 2—3 zile, simptomele hemolitice și infecțioase maschează celelalte tulburări, încît anuria nu se manifestă prin semne clinice proprii. Totuși, chiar în această fază, se pot observa dureri lombare, grețuri și vărsături. Examenele umorale sînt mai evidente și arată anomalii ce progresează cu regularitate. Ureea sanguină crește zilnic cu 30—50 centigrame/litru, acidoza metabolică și hiperkaliemia se accentuează. În acest stadiu, trebuiesc respectate cu strictețe regulele igieno-dietetice de restricție protidică și hidrosodată pentru evitarea unei creșteri rapide a azotemiei și instalarea unei supraîncărcări hidro-sodate.

În perioada de stare (perioada de insuficiență renală manifestă), care se instalează după 3—4 zile de la debut, sindromul infecțios,

starea de şoc şi hemoliza se atenuează sau se estompează în decorul grav al insuficienţii renale. În această fază, se pot deosebi următoarele aspecte comune insuficienţei renale acute şi specifice acestei forme etiologice :

a) Diureza este foarte redusă măsurînd doar 50—100 ml/24 ore. Anurie totală nu apare decît cu totul excepţional. Urinele au o concentraţie scăzută de uree (sub 5 g/l) şi de creatinină ; este diminuată de asemenea şi excreţia de Na. Nu rareori se poate observa şi o suprainfecţie urinară.

b) Simptomele clinice sînt determinate de insuficienţa renală, de retenţia hidro-sodată şi de tulburările hidro-electrolitice şi acido-bazice respective. Bolnava prezintă astenie marcată, anorexie, greţuri chinuitoare şi vărsături. În afară de acestea, se observă o supraîncărcare a cordului obiectivizată prin tahicardie, galop şi chiar edem pulmonar acut. Tulburările psihice, care pot apare în această perioadă se datoresc perturbărilor umorale şi influenţei lor asupra sistemului nervos al bolnavilor.

c) Dezordinile umorale sînt foarte importante în această perioadă, care durează în medie 1—2 săptămîni, Ele se caracterizează printr-o anemie inferioară la 2,5 milioane hematii/mmc şi o hiperazotemie ce depăşeşte rapid 3 g‰ (în a 4-a zi de boală). Rapiditatea creşterii hiperazotemiei depinde de bolnavă şi de intensitatea catabolismului azotat. Se mai observă o hiperkaliemie ce poate depăşi 7 mEq/l, în afara unui tratament preventiv cu rezine schimbătoare de ioni. Hiperkaliemia poate fi pusă în evidenţă prin dozarea în plasmă (metode chimice, flamfotometru) sau electrocardiografic (unde T ample şi ascuţite). Dacă se realizează spontan sau terapeutic o supraîncărcare hidrică inapropriată, apare hiponatremie. Cloremia este normală. Hiperkaliemia este favorizată de către acidoză. Aceasta, la început, constă din scăderea concentraţiei în sînge a bicarbonaţilor (sub 15 mEq/l), iar ulterior, dintr-o diminuare a pH-ului sanguin.

Perioada de reluare a diurezei apare după un interval variabil (1—2 săptămîni), instalîndu-se progresiv şi cu o rapiditate diferenţiată. Din momentul cînd ea atinge 500 ml/24 ore, ea poate depăşi în 3—4 zile, cantitatea de 2 litri pe zi. În cazurile cu supra-încărcare hidro-sodică importantă, diureza poate atinge valori impresionante, de 4 litri şi mai mult pe zi. Urinele excretate sînt la început sărace în uree şi Na, însă după cîteva zile, concentraţia ureică se ridică progresiv atingînd în medie, valori de 10 g/l. În acest stadiu, nu se notează existenţa unui deficit tubular specific. Paralel cu creşterea diurezei şi mai ales a eliminării ureice urinare, regresează şi fenomenele de insuficienţă renală. Atît ureea în sînge cît şi creatininuria scad după o perioadă de stabilizare şi nu necesită a se recurge la epuraţia extra-renală. În acest timp, se corijează şi anemia. Este necesară o supraveghere atentă asupra echilibrului hidro-electrolitic, a sterilităţii urinelor şi mai ales, depistarea unor infecţii pulmonare şi generale, care pot evolua grav pe un organism asteniat de boală şi de un regim alimentar restrictiv.

Prognostic

Metodele moderne de epuraţie extra-renală au modificat mult prognosticul insuficienţei renale post-abortum. Cu toate acestea, mortalitatea imediată se situează în medie în jurul procentajului de 20%. Ea se datoreşte mai ales şocului, complicaţiilor hemoragice şi mai puţin insuficienţii renale acute. Viitorul bolnavelor cu această afecţiune este în general favorabil şi peste 90% dintre ele recuperează o funcţie renală normală. Aceasta se definitivează însă abia după săptămîni şi luni.

FORMELE CLINICE

1° FORMELE CLINICE DUPĂ INTENSITATE SÎNT : a) *formele fruste* (evoluează favorabil spontan şi nu necesită neapărat administrare de epuraţie extrarenală), b) *formele cu diureză păstrată* (au un prognostic favorabil), c) *formele grave*, însoţite de şoc sau sindrom infecţios sever, au un prognostic rezervat, d) *formele cu necroză corticală* (pot îmbrăca două aspecte : *necroza corticală totală* cînd rinichii sînt distruşi şi diureza nu apare. În acest caz, este absolută nevoie de aplicarea hemodializei intermitente şi eventual de transplantare renală ; *necroza corticală parţială* se caracterizează printr-o reluare a diurezei, însă recuperarea funcţională rămîne mai departe incompletă.

2° FORMELE COMPLICATE sînt din ce în ce mai rare de cînd s-a introdus în terapeutica acestor afecţiuni epuraţia extra-renală. Se descriu următoarele aspecte : a) *complicaţii locale* (depind direct de manevrele abortive şi sînt hemoragii, perforaţii uterine, peritonită), b) *complicaţii infecţioase*, care pot îmbrăca următoarele aspecte : infecţii urinare, supuraţia diferitelor regiuni (ficat, splină, pulmon, creier) şi infecţii venoase produse în timpul cateterizării venelor ; c) *complicaţiile hemoragice* sînt din nefericire foarte des întîlnite şi îmbracă un aspect clinic foarte grav. Ele apar precoce sub formă de purpură, hematoame, hemoragii digestive, mucoase sau meningeale. Sînt agravate de către hiperazotemie şi de şedinţele de hemodializă (heparinizare excesivă). Mai pot fi determinate

de un proces de fibrinoliză sau cel mai adesea de o coagulare intravasculară diseminată. Este foarte dificil de precizat, în fața unui sindrom hemoragic cu fibrinopenie (fibrinogen inferior la 1 g‰) dacă este vorba de o fibrinoliză sau de o coagulare intravasculară diseminată. Trebuie de precizat că în cursul coagulărilor intravasculare diseminate există o trombopenie severă cu scăderea importantă a factorilor de coagulare, mai ales a proaccelerinei (prin consumare); d) *complicațiile* neurologice pot fi determinate de hemoragii, tromboflebite cerebrale, supurații cerebrale (abcese cerebrale). Se manifestă prin semne variate: deficit motor, crize convulsive etc.

DIAGNOSTICUL POZITIV este ușor de precizat cînd ne aflăm în fața unui sindrom oligo-anuric în care intervenția unor manevre endo-uterine a fost dovedită. În afară de aceste elemente, diagnosticul se sprijină pe 4 grupe de semne clinice:

a) *Un sindrom septicemic* ce se manifestă prin hipertermie și frisoane, mialgii difuze. Aceste manifestări determină efectuarea unor hemoculturi repetate în care pot fi depistați diferiți germeni (escherichia coli, stafilococus auriu, clostridium perfringens).

b) *Un sindrom de hemoliză intravasculară* este întotdeauna prezent prin icter cu bilirubinemie directă, plasmă lacată și anemie acută.

c) *Semnele de insuficiență circulatorie* acută sînt caracterizate prin extremități reci, cianozate, marmorare cutanată, tahicardie și hipotensiune arterială. Ele se întovărășesc de insuficiență renală acută manifestată prin oligurie, hiperazotemie, uree urinară scăzută, natriureza diminuată și adesea o acidoză metabolică.

d) *Semnele locale* sînt reprezentate de deschiderea colului uterin, corpul uterin mărit de volum, metroragii și leucoree. Examenul local este foarte important pentru depistarea unei complicații locoregionale (tromboflebită pelvină, perforație, infarct uterin etc. (6) (17).

Diagnosticul diferențial

Cînd ne aflăm în fața unui sindrom oligoanuric la o femeie care neagă manevre endo-uterine, diagnosticul unei insuficiențe renale acute post-abortum este mai dificil și trebuie făcut cu alte afecțiuni. De obicei, cauzele sindromului uremic acut sînt de ordin urologic sau toxic (1).

a) *CAUZELE UROLOGICE* trebuiesc eliminate printr-un examen clinic (dureri lombare, cercetarea unui rinichi mare), un examen radiologic (radiografie renală pe gol), examen endoscopic prin întrebuințarea sondelor ureterale, cistoscopie etc.

b) *CAUZELE TOXICE* trebuiesc precizate prin interogatoriu minuțios și examene clinice. De multe ori, *sărurile de mercur* constituiesc cauze pentru producerea unei oligo-anurii. De cele mai multe ori este vorba de sinucidere și, cu totul excepțional, de accident. În aceste intoxicații cel mai frecvent întîlnite sînt biclorurul de mercur și oxicianura de mercur. Substanțele toxice de mai sus pot fi găsite în lichidul de spălare al vezicii. *Intoxicațiile prin săruri de mercur* se însoțesc de o serie de tulburări digestive: stomatite, arsuri, bucale, esofagiene și gastrice și diarei. *Intoxicațiile cu tetraclorură de carbon* se întîlnesc la indivizii care lucrează cu această substanță (curățatul mobilei, a îmbrăcăminții, curățatul parchetului etc.) în încăperi mici și neaerate. Tabloul clinic se caracterizează prin existența edemelor periferice, supraîncărcare ventriculară stîngă cu discretă hipertensiune arterială, un subicter. Cînd nu există siguranța unei intoxicații cu această substanță, ea se poate pune în evidență în sînge prin metoda Fabre. După aceste intoxicații, anuria are o evoluție favorabilă. O anurie pot antrena și *clorații* datorită unui proces de hemoliză pe care-l dezvoltă. În afară de hemoliză, intoxicația cu clorați prezintă semne nervoase (prostrație) și o cianoză cutaneo-mucoasă remarcabilă (1). Mult mai rar pot fi întîlnite intoxicații și *anurii după hidrogen arseniat* datorită producerii unei hemolize. Acest gen de intoxicații se observă la muncitorii care lucrează la canalizări, galvanoplastie etc. Evoluția este foarte gravă. În ultimul timp se întîlnesc intoxicații cu etilenglicol și dietilen-glicol, două substanțe care se întrebuințează la radiatoarele de automobile, ca antigel. În afară de anurie, bolnavii prezintă somnolență, convulsii, stare ebrioasă etc. Dintre medicamente, pot cauza anurii o serie de substanțe. Astfel, *sulfamidele* produc anurii datorită depunerii de cristali la nivelul sistemului tubular al nefronului atunci cînd bolnavii nu beau multe lichide și nu iau concomitent și bicarbonat de sodiu. În afară de anurie, bolnavii mai prezintă și importante dureri lombare. Mai pot determina anurii *(unele antibiotice* (amfotericina B, cephaloridina, polimixina) și *alte medicamente*, cum ar fi *fenilbutazona, phenindione, substanțele de contrast radiologic, dextranul cu pondere moleculară mică* etc.

Se mai citează apariția unei insuficiențe renale acute *după intoxicații cu ciuperci* (amanita phaloides- leziuni hepatice și renale). *Bobul* poate determina la indivizii cu deficit eritrocitar în glucoză-6-fosfat-dehidrogenază, o anurie datorită unei hemolize acute;

fenolul, acidul oxalic, arsenicul, sărurile de aur şi *de bismut* pot fi la originea unei oligo-anurii prin interesare renală.

c) *ALTE CAUZE DE INSUFICIENŢĂ RENALĂ* acută diferite de cele postabortum sînt : a) *marile septicemii, pancreatitele acute,* b) *nefropatiile vasculare acute anurice* (prin tromboza arterelor şi venelor renale, necroză corticală), c) *unele boli generale* cum ar fi periarterita nodoasă, lupusul eritematos diseminat şi mielomul multiplu.

Evoluţie

În marea majoritate a cazurilor (85%), suprimarea focarului infecţios printr-un control uterin riguros, duce la vindecarea afecţiunii. Un oarecare număr de complicaţii pot surveni punînd în pericol prognosticul vital fie *în primele ore* (persistenţa sindromului septicemic, existenţa unui mare sindrom hemoragic datorită unei coagulopatii de consumare, a unei tubulopatii acute, edem pulmonar, comă etc.) sau, *mai tardiv* (stare septicemică persistentă).

Insuficienţa renală acută din post-partum face parte împreună cu *insuficienţa renală acută post-abortum* din oligo-anuriile întîlnite în mediul obstetrical. Pentru acest motiv, aspectele mai deosebite ale oligo-anuriei din post-partum vor fi tratate în acelaşi capitol.

Insuficienţele renale din post-partum sînt mai puţin frecvente decît cele post-abortum. Ele pot fi încadrate cel mai adesea, datorită simptomatologiei clinice şi patogenezei lor, în nefropatiile tip rinichi de şoc. Ele succed accidentelor hemoragice ale expulsării şi după unele afecţiuni ginecologice sau în cursul unei fibrinopenii cu incoagulabilitate globală. Aceste şocuri hipovolemice pure pot fi uneori atît de prelungite şi intense încît se însoţesc de come, amauroză tranzitorie şi sechele renale prin necroză corticală, după o fază foarte prelungită de anurie. În acest sens, se pare că prognosticul hemoragiilor prin fibrinoliză este mai favorabil decît acela al coagulărilor intravasculare (17). Cu toate aceste rezerve, prognosticul vital este favorabil datorită absenţei obişnuite a complicaţiilor infecţioase, care după cum se ştie, grevează încă prognosticul insuficienţei renale acute post-abortum.

Tratament

Terapeutica insuficienţei renale acute post-abortum comportă două părţi : *tratamentul etiologic sau tratamentul radical al focarului infecţios* şi *tratamentul simptomatic.*

a) *TRATAMENTUL ETIOLOGIC* constă din eradicarea focarului infecţios prin efectuarea curetajului uterin şi antibioterapie. El trebuie efectuat cît mai precoce. Antibioterapia este indispensabilă, masivă, precoce, cu antibiotice cu spectru larg, însă fără nefrotoxicitate. Se recomandă gentallina, cîte 240 mg în 3 injecţii intramusculare, asociată cu 12 g ampicilină repartizate regulat, pe cale venoasă. Acest tratament trebuie aplicat în mod obligatoriu, cu minimum 4 ore înainte de curetajul uterin. El trebuie continuat în zilele următoare, adaptînd dozele în cazul reducerii funcţionale renale. În lipsa antibioticelor de mai sus se vor utiliza penicilina şi un antibiotic activ asupra germenilor gram negativi. În ceea ce priveşte curetajul, nu există nici un fel de obiecţie în privinţa necesităţii lui. Opiniile diferă numai asupra datei optime cînd el trebuie făcut : în a 2-a sau a 3-a zi, sau după unii, după reluarea diurezii. În general, se pare că există tendinţa să nu practice curetajul în prima zi pentru a nu se agrava şocul. Practicarea acestei intervenţii, în aceste condiţii, duce de multe ori la o vindecare definitivă. Uneori, în stările septicemice prelungite este necesară un al doilea curetaj de control, histerectomia sau în mod cu totul excepţional, ligatura venei cave inferioare.

b) *TRATAMENTUL SIMPTOMATIC.* Ureea sanguină, ionograma sanguină (şi urinară cînd a fost reluată diureza), rezerva alcalină şi tensiunea arterială sînt parametrii funcţionali, care trebuiesc urmăriţi permanent şi care ajută ajustarea tratamentului la perturbările umorale de moment din insuficienţa renală acută post-abortum.

Insuficienţa circulatorie şi *insuficienţa renală funcţională* sînt corijate prin transfuzii şi corectarea hipovolemiei. Uneori, expansiunea volemică demască totuşi o deficienţă miocardică, fapt ce face necesară *întrebuinţarea medicamentelor inotrope pozitive* (izopropilnoradrenalina). În aceste cazuri, conduita terapeutică este impusă de datele obţinute prin supravegherea presiunii venoase centrale. Din momentul rezolvării procesului infecţios, *exsanguino-transfuzia devine inutilă* (14) (20). Ea are o singură indicaţie majoră : bolnavă anemică, anurică şi în inflaţie hidrică (cel mai des de cauză iatrogenă). Cînd se produce un mare sindrom hemoragic, devine necesară *transfuzia unor anumiţi factori* (fibrinogen, PPSB, plachete), sub acoperirea heparinoterapiei, în doze mici (2 mg/kg) (11). Singurul sindrom care necesită o terapeutică specială este *insuficienţa renală acută organică.* Chiar cînd procesul septic şi tulburările sanguine dispar, anuria poate persista pînă la 3 săptămîni. O hiperazotemie superioară la 3,5 g‰ şi o acidoză foarte severă impun apli-

carea metodelor de epurație extra-renală (dializa peritoneală sau rinichiul artificial). În cazul existenței unei hiperkaliemii, se vor administra per os sau în clisme rezine schimbătoare de ioni, în cantitate de 50—100 g. În lipsa acestora se poate recurge la perfuzii cu lactat de sodiu (atenție la supraîncărcarea ventricolului stîng). În perioada inițială a oligo-anuriei se poate perfuza soluții de manitol 10% în cantitate de 500 ml. În cazurile grave se poate recurge la glicocorticoizi (hemisuccinat de hidrocortizon).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Bach J. F.* : Anurie post-abortum. Internat. Spécia, 1969, 11 ; 2. *Balint P.* : Acute renal failure. Oxford, Blackwell, 1964 ; 3. *Conté J., Delsal J., Mignon-Conté M., H. Ton That* : Actualités Néphrologiques Hôp. Necker, 1973, 201 ; 4. *Dittrich P.* : Zwnzigste Öst. Ärztetagung Wien, Van Swieten Kongress, 1966 ; 5. *Edel H .H., Gurland H.-J., Renner E.* : Shock Kidney. Internist, 1962, 3, 9, 531 ; 6. *Franklin Stanley S., Maxwell, Morton M.* : Acute renal failure, in Maxwell M. M. and Kleeman C. R. Clinical Disorders of fluids and electrolyte metabolism. Mac-Graw-Hill Book, Comp. ; 7. *Gazmuri R., Katz E.* : Proc. III Int. Congress Nephrologie, 1967, vol. 3, Karger-Basel ; 8. *Goldberg H.* : J. Clin. Invest., 1962, 12, 2 122 ; 9. *Gömöri P.* : Acute renal failure. 1 vol. Blackwell, 1964 ; 10. *Hientz R.* : XX ste Öst. Ärztetagung Wien, Vas Swieten Kongress, 15–22 okt. 1966. Springer Verlag, 1967 ; 11. *Jardin F.* : Insuffisance rénale aiguë. Suppl. Vie Médicale, 1975, 7, 3, 1 ; 12. *Krammer K.* : Renal blood flow during hemorrhagic shock. Springer-Verlag, Berlin, 1962 ; 13. *Le Gall et coll.* : Les sépticemies d'urgence utérine. Expansion Edit. Paris, 1973 ; 14. *Legrain M., Baguet J., Didon D., Beaufils F.* : Presse Méd., 1970, 78, 1 565 ; 15. *Stone M. L., Fox C. L.* : Clin. Obst. Gynec., 1960, 3, 1, 88 ; 16. *Tatum H. J., Cuardo A.* : Univ. of. Oregon Med. School, 1961è 23, 6, 96 ; 17. *Zech P.* : Gazette Méd., de France, 1967, 74, 31, 6 013 ; 18. *Zech P.* : Les insuffisances rénales aiguës médicales. Thèse Lyon, 1964 ; 19. *Zech P., Bernard M., Ducluzean R., Moskovschenko J. F., Berthet P., Traeger J.* : J. Urol. Néphrol. 1972, 78, 337 ; 20. *Vergoz D.* : Presse Méd., 1971, 79, 431.

4. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ POST-TRANSFUZIONALĂ

Cu toate progresele de pînă acum realizate în domeniul transfuziei de sînge, se mai întîlnesc numeroase cazuri de accidente post-transfuzionale care antrenează apariția unor insuficiențe renale acute severe. O statistică a lui Zech și colaboratorii efectuată pe 637 cazuri de insuficiență renală acută, arată că 5,2% dintre acestea se datorau unor erori transfuzionale (14). Greșeala cea mai frecventă este cea care survine în sistemul ABO sau Rh, mult mai rar, din cauza subgrupelor sanguine. Această greșeală de incompatibilitate

se datorește unei erori în ceea ce privește încadrarea în grupa sanguină respectivă sau înlocuirea flacoanelor, din neglijență, înainte de transfuzie. În urma acestei incompatibilități se produce o hemoliză a globulelor transfuzate. În acest mod se explică procesul de hemoliză ce se produce atunci cînd unui individ din grupa 0, care posedă anticorpi anti A și anti B, i se transfuzează sînge sau globule din grupul A, B sau AB. În sînul acestor incompatibilități de grup se întîlnesc, cel mai adesea, șocul, leziunile renale și evoluțiile cele mai grave.

Incompatibilitatea datorită factorului Rh este mai rară, însă destul de frecvent întîlnită în anuria post-transfuzională. De obicei, este vorba de o imunitate dobîndită : de exemplu, o femeie Rh negativ, sensibilizată la antigenul D de către una sau mai multe sarcini anterioare, primește o perfuzie de sînge Rh pozitiv. Și în acest caz, de cele mai multe ori, accidentul se datorește unei greșeli de etichetare sau de inscripție, precum și unei deficiențe în ceea ce privește determinarea grupei sanguine sau a cercetării corecte a incompatibilității. Mult mai rar, însă nu excepțională, este incompatibilitatea între sîngele donatorului universal periculos și acela a unui primitor. În acest caz se produce o hemoliză a globulelor primitorului de către plasma donatorului universal, care posedă anticorpi anti A sau anti B imuni, sau care posedă o supraîncărcare naturală de acești anticorpi perfuzați în cantitate importantă. Problema donatorilor periculoși este cunoscută destul de recent.

În mod cu totul excepțional, accidente hemolitice se pot produce de către prezența anticorpilor anti C, c, K, e, Fya, Lua, JKa sau și mai rar, prin anticorpii activi la 16°, anti M.N.O.P.H, Lea, Leb, care posedă o formă imunoactivă la 37°C. Uneori, o hemoliză poate fi indusă de o conservare defectuoasă a sîngelui, o reîncălzire prelungită a sîngelui sau de o fixare concomitentă la un alt aparat de perfuzie, care administrează altă soluție.

O statistică a lui Zech și colaboratorii pe 34 cazuri de anurii post-transfuzionale, arată că în 73,6% din cazuri, accidentul a fost determinat de o incompatibilitate în sistemul OAB, 14,7% prin incompatibilitate de Rh, 2,7% din cauza subgrupului A, în 2,7% incompatibilitate de Rh și de subgrup, în 2,7% datorită sîngelui primit de la un donator periculos. Cifrele de mai sus sînt comparabile cu cele observate la Paris de Centrul de Transfuzii, pe un număr de 100 erori transfuzionale (14).

Cel mai adesea, transfuzia se efectuează pentru a corija pierderi sanguine determinate de intervenții chirurgicale sau necesități medicale. Transfuziile chirurgicale pot fi pre-operatorii, ca un act preparator pentru intervenție sau operatorii și post-operatorii, în scop

de a corija urmările operatorii. Această împărțire are o importanță deosebită, deoarece, erorile transfuzionale pre-operatorii sînt considerate a fi cele mai grave. În aceste cazuri, eroarea nu poate fi diagnosticată rapid, iar premedicația și anestezia reprezintă factori favorizanți sau supraadăugați de ischemie renală. În grupul transfuziilor pentru motive chirurgicale, erorile cele mai frecvente sînt cele din mediul chirurgical. Ele sînt facilitate de faptul că majoritatea acestor transfuzii sînt făcute în urgență. Această urgență nu permite totdeauna o verificare minuțioasă a modului de administrare a transfuziei. În general, în aceste cazuri, este vorba de sarcină extra-uterină, placenta praevia, care necesită o cezariană, decolare de placentă prematur etc.

Cînd accidentul se produce înafara actului operator, diagnosticul este ușor de stabilit. El se pune pe baza stării de agitație pe care o prezintă bolnavul, pe dureri lombare, constricție toracică, dispnee și cianoză, urmate de frison, febră și hipotensiune arterială, hemoglobinemie și hemoglobinurie și oligo-anurie. Diagnosticul retrospectiv este posibil de făcut pe baza cercetării aglutininelor neobișnuite ale serului bolnavului (prelevarea de ser trebuie făcută înaintea oricărei transfuzii). Manifestările apar precoce, imediat după introducerea primilor mililitri de sînge, în timpul sau la sfîrșitul transfuziei (6) (7). Dacă transfuzia cu sînge incompatibil a fost efectuată intra-operatoriu, atunci diagnosticul este mult mai greu de pus și se bazează pe descoperirea colapsului și sîngerării, creșterea progresivă a aglutininelor serice și a semnelor de hemoliză (4).

Semiologia acestei forme de insuficiență renală acută nu are un aspect deosebit. În 2/3 din cazuri este prezentă după accident anuria, care nu durează decît rareori, două săptămîni. Retenția azotată este destul de ridicată, ea putînd atinge cifre mari (3—4 g‰). Nu există o regulă generală în ceea ce privește kaliemia. În timp ce unii autori, printre care și Funck-Brentano și Jungers (10), Doberneck și colaboratorii (8) găsesc constant la acești bolnavi o hipokaliemie, altii (14), observă în 71% din cazuri, valori crescute ale potasiului în sînge.

Elemente de prognostic sînt foarte puține. Astfel, cantitatea de sînge perfuzat și natura erorii transfuzionale nu influențează evoluția. În schimb, elementul esențial pentru prognostic este colapsul vascular, starea de șoc. Mecanismul de apariție al acestei stări de șoc este dealtminteri variabil, fie că el precede o intervenție dificilă și hemoragică, fie că el este urmarea imediată a unei transfuzii heterologe. Întotdeauna este la bază o eroare în grupele ABO. Un element de prognostic destul de important este și vîrsta bolnavului. Apariția insuficienței renale acute după transfuzii cu sînge incompatibil, are o evoluție mai benignă la tineri decît la indivizii în vîrstă (14). După

introducerea în terapeutica acestor forme de insuficiență renală acută a metodelor de epurație-extrarenală, prognosticul afecțiunii s-a ameliorat foarte mult.

Astfel, în statistica lui Funck-Brentano și Jungers, procentul de vindecări atinge cifra de 75%, în cea a lui Zech și colab. de 69%, iar în cea a lui Doberneck și colaboratorii (8) de 86%.

Tratament. În faza inițială a șocului transfuzional, principalele măsuri terapeutice constau din întreruperea transfuziei incompatibile, combaterea colapsului prin administrare de sînge izogrup și dacă este nevoie, injectarea de hemisuccinat de hidrocortizon și manitol. În cazurile de hemoliză foarte gravă, exsanguinotransfuzia precoce poate fi foarte eficientă. În cazul cînd, după mai multe perfuzii cu manitol, diureza nu se menține sau nu reapare, înseamnă că s-au produs modificări organice la nivelul nefronului, care permanentizează insuficiența renală acută. În aceste cazuri, este necesară aplicarea metodelor de epurație extra-renală prin rinichiul artificial.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *André R., Dreyfus B., Taleb N.:* Sem Hôp. Paris, 1952, 6, 214 ; 2. *Bach J. F.:* Diagnostig des anuries. Internat-Spécia, 1969, 11 ; 3. *Bach J. F.:* Néphrites tubulo-interstitielles aiguës. Internat-Spécia, 1969, 11 ; 4. *Costică I. I.:* Boli renale bilaterale. Edit. Medicală Buc. 1972 ; 5. *Crosby W. H.:* Blood, 1958, 13, 1198 ; 6. *Dausset J.:* Accidents immunologiques de la transfusion (Immunopathologie biologique et clinique. Flammarion, Paris, 1957 ; 7. *Dérot M., Salmon J., Rosseling A.:* Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, 113, 13, 113 ; 8. *Doberneck R. C., Reiser M., Yunis E.:* Surg. Gynec. Obst., 1964, 119, 5, 1069 ; 9. *Frayssinhes C.:* Thèse de Médecine, Paris, 1962 ; 10. *Funck-Brentano J-L., Jungers P.:* Presse Méd. 1960, 68, 860 ; 11. *Joubaud A.:* Les accidents rénaux de la transfusion. Thèse, Paris, 1960 ; 12. *Merrill J. P.:* Acute renal failure. (Blackwell, Oxford, 1964) ; 13. *Rotelar E., Miserachs M., Collsampol J., Surinyach R.:* Presse méd. 1961, 69, 31, 1429 ; 14. *Zech P., Robert M., Fries D., Bansillon V., Servonnat F.:* La revue lyonnaise de méd., 1966, 14, 673.

5. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ POST-OPERATORIE

Intervențiile chirurgicale sînt răspunzătoare de un număr din ce în ce mai mare de insuficiențe renale acute. Prognosticul acestora este de obicei grav, mai ales la bolnavii bătrîni și este legat mai ales de factorii extra-renali asociați (tip de intervenție, urmări operatorii, maladii anterioare).

Frecvența etiologiei post-operatorii în geneza insuficienței renale acute este destul de mare și o statistică a lui Mosktchenko și cola-

boratorii (14) efectuată pe 169 cazuri, arată că ea atinge procentul de 25,8% din ansamblul total al uremiilor acute. Majoritatea acestor insuficienţe renale acute sînt organice şi numai un număr redus (16,7%) este reprezentat de insuficienţe renale funcţionale. Acest fapt pare a se datora transformării ulterioare a unei insuficienţe renale funcţionale, într-una organică în cursul evoluţiei procesului morbid. O asemenea eventualitate se observă mai frecvent la bolnavii care, în cursul intervenţiilor chirurgicale, au prezentat un colaps vascular important.

Definind insuficienţa renală acută pe baza celor două criterii principale : scăderea diurezei sub 400 ml/24 ore şi a clearance-ului creatininei endogene sub 5 ml/mn, Balslov (1), elimină din această categorie de nefropatii organice, aşa-numitele insuficienţe renale acute de tip funcţional, care spre deosebire de primele, se întovărăşesc de o relativă conservare a diurezei. De aceste fapte trebuie de ţinut seama atunci cînd se tratează dificila problemă a insuficienţii renale acute post-operatorii.

Histopatologie

Leziunele histopatologice întîlnite în cursul insuficienţii renale post-operatorii sînt foarte variate şi corespund celor 3 mecanisme principale care iau parte la patogeneza acestui proces morbid : a) *mecanisme patogenice ce determină apariţia insuficienţei renale acute secretorii* (rinichiul de şoc, hemoliza post-transfuzională şi nefrita interstiţială hematogenă sau ascendentă) ; b) *mecanismul patogenic ce determină apariţia unei insuficienţe renale acute funcţionale* (alcaloza hipokaliemică, deshidratarea etc.) ; c) *mecanisme variate şi intricate răspunzătoare de apariţia unei insuficienţe renale acute.*

În urma acţiunii acestor numeroşi şi variaţi factori, se produc o serie de leziuni renale, care pot fi întîlnite în cursul insuficienţei renale acute post-operatorii, ce reflectă rolul agenţilor etiologici şi al mecanismelor determinante pentru apariţia insuficienţei acute a rinichiului (17) :

1° *LEZIUNILE DE NEFRITĂ TUBULO-INTERSTIŢIALĂ* se întîlnesc cel mai frecvent în cursul acestei afecţiuni. Se caracterizează printr-o integritate relativă a aparatului glomerular, însă cu importante leziuni interstiţiale (edem şi infiltrate limfo-plasmocitare) şi leziuni tubulare (tumefierea, degranularea sau din contra, aplatizarea cu descuamarea în lumen a celulelor epiteliale). Trebuie de remarcat faptul că membrana bazală rămîne intactă. Uneori, ea se poate rupe pentru a îmbrăca aspectul clasic de tubulorhexis. Depozite proteice, resturi celulare şi diverşi cilindri umplu şi obstruează lumenul tubular.

2° *LEZIUNILE GLOMERULARE SÎNT MAI RAR ÎNTÎLNITE.* Ele apar mai ales în glomerulonefritele acute maligne, întovărăşite, chiar dela început, de insuficienţă renală acută. De obicei, leziunile glomerulare sînt de tip proliferativ, endo sau extra-capilar şi uneori, chiar necrozant.

3° *LEZIUNILE ARTERIALE, CÎND APAR, POT ÎMBRĂCA DIFERITE ASPECTE* (nefroangioscleroză, infarct, disecţie anevrismală sau periarterită nodoasă).

4° *LEZIUNILE INTERSTIŢIALE PREPONDERANTE* pot fi observate atunci cînd se produce o interesare a interstiţiului prin infecţie hematogenă sau ascendentă.

Fiziopatologie

Factorii fiziopatologici principali care se întîlnesc cel mai frecvent în cursul insuficienţei renale acute post-operatorii sînt :

a) *TULBURĂRILE CIRCULATORII ACUTE* (colapsul) sînt elementele cele mai frecvente şi caracteristice ale tabloului clinic din faza pre-anurică. Insuficienţa circulatorie periferică rezultă dintr-un dezechilibru brutal dintre *capacitatea funcţională a patului circulator* (conţinător) şi *volumul intravascular* (conţinut).

Sindromul antrenează înmagazinarea în teritoriul splahnic a unei rezerve secundar utilizabile şi o ischemie cerebrală imediată, prin dezamorsajul pompei cardiace (4). Se traduce clinic printr-o cădere a tensiunii arteriale sub 80 mm Hg (dacă individul era anterior normotensiv). Oligoanuira nu este decît unul dintre elementele clinice ale colapsului. În marea majoritate a cazurilor, insuficienţa cardiovasculară este rapid reversibilă.

Trebuie de deosebit colapsul de şoc, care este un sindrom general. El cuprinde în mod obligatoriu o suferinţă celulară (4).

În cursul insuficienţei renale acute post-operatorii, există un colaps hipovolemic. El se datoreşte *unei spoliaţii acute a masei sanguine şi lărgirii patului vascular.*

Spoliaţia acută a masei sanguine se poate datora :

— *unor pierderi hemoragice evidente* la nivelul plăgii vasculare, unor hemoragii digestive, sîngerare în pînză determinată de o tulburare a hemostazei, hemoragii obstetricale. *Pierderile hemoragice neevidente* realizează tabloul unei hemoragii interne : ruptura splinei, hemotorax, sarcină extra-uterină, fracturi de bazin sau de femur.

— *unei deglobulizări prin hemoliză secundară*, mai ales datorită unei incompatibilităţi transfuzionale, uneori în urma unui mecanism toxic sau infecţios.

— *deperdiţiilor hidro-electrolitice* şi *plasmoragiilor* (în cursul arsurilor sau a sindromului de strivire a membrelor).

Lărgirea patului vascular se poate produce în următoarele circumstanţe : — în *colapsurile vasculare secundare unei septicemii sau bacteriemii* cu germeni gram negativi (pseudomonas, proteus, Escherichia coli etc.) de origine digestivă, biliară, urinară sau ginecologică. În aceste cazuri, colapsul este determinat de o hipovolemie relativă prin vasoplegia sistemului capacitiv datorat eliberării de endotoxine bacteriene. Se ştie că endotoxinele bacteriene modifică sensibilitatea peretelui vascular la substanţe vaso-active şi eliberează substanţe vaso-active cum ar fi *serotonina* şi *histamina.*

— *colapsul anafilactic sau alergic,* care se aseamănă cu cel pirogen, este legat de o atonie vasculară brutală cu stază şi tulburarea permeabilităţii capilare.

— *colapsul din pancreatita acută* hemoragică este întîlnit frecvent în insuficienţa renală acută post-operatorie. El se datoreşte unei lize secundare a unor constituienţi plasmatici. Astfel, tripsina eliberează plecînd de la o α 2-globulină un hormon hipotensiv bradikinina şi kalicreina, care determină formarea unui hormon vasodilatator, kalidinina.

— insuficienţa renală acută post-operatorie poate fi determinată de către un *colaps anestezic.* Acest „cyclo-shock" a lui Drips este determinat de către o supradozare anestezică. Hipoventilaţia duce la acumularea de CO_2 în timpul intervenţiei chirurgicale răspunzătoare de vaso-constricţie şi a unei tahicardii. Căderea cantităţii de CO_2 la trezire, determină apariţia colapsului.

b) *ŞOCUL HIPOVOLEMIC SAU CHIRURGICAL* (secundar, întîrziat, prelungit, oligohemic, traumatic sau chirurgical) este alt factor fiziopatologic incriminat în geneza insuficienţii renale acute post-operatorii. În această formă de şoc, există o scădere reală a volumului sanguin datorită pierderii de sînge integral sau plasmă din circulaţie. Vasoconstricţia compensatoare reduce mărimea patului vascular. Ea poate să menţină temporar presiunea arterială, însă dacă lichidele nu sînt înlocuite imediat, apare hipotensiunea şi ţesuturile devin progresiv mai anoxice.

Deoarece spaţiul vascular este mai mic decît celelalte sectoare ale organismului, o pierdere moderată, însă în mod brusc, de lichide din circulaţie, poate să ducă la alterări severe şi uneori

ireversibile ale centrilor vitali. O pierdere rapidă de 50% din volumul sanguin este de obicei fatală. Socul hipovolemic poate să rezulte din :

— *pierdere de sînge integral prin hemoragie* datorită traumatismelor interne sau externe ; după hemoragii interne netraumatice (ulcere gastro-duodenale, varice esofagiene etc.) ;

— *pierdere de plasmă şi hemoliza globulelor roşii în arsurile întinse* şi pierdere de plasmă în cavităţile întinse seroase (peritonită).

— *pierdere de plasmă în sindromul nefrotic ;*

— *deshidratarea cu desechilibrul electroliţilor.*

Mai pot predispune la şoc hipovolemic anestezicele locale şi generale, insuficienţa cortico-suprarenală.

Semnele clinice sînt reprezentate de răcirea extremităţilor, paloare, cianoză, transpiraţii, tahicardie şi hipotensiune arterială. Deoarece şocul avansat este deseori refractar chiar şi la cel mai energic tratament anti-şoc, recunoaşterea precoce sau anticiparea şocului este absolut necesară (10) (12) (16).

c) *ERORILE TRANSFUZIONALE* constituie un grup de factori fiziopatologici ce contribuie la apariţia unei insuficienţe renale acute post-operatorii. Ele se întîlnesc cel mai frecvent în secţiile chirurgicale şi îndeosebi, în serviciile de urgenţe chirurgicale. Apar mai frecvent în cazul hemoragiilor masive care necesită o corectare rapidă. Acest fapt este întîlnit în serviciile obstetricale şi statistica lui Zech (17) arată că ele ating 44% din toate cele 900 cazuri studiate. Totuşi, multe erori transfuzionale sînt comise în afara oricărei urgenţe, în afara actului operator propriu-zis. Cele mai multe dintre aceste greşeli ar putea fi evitate dacă s-ar face în mod sistematic, verificarea extemporanee a compatibilităţii donator-primitor. Erorile cele mai frecvente sînt determinate de incompatibilitatea de grup.

În general, prognosticul unei insuficienţe renale acute, în aceste circumstanţe este bun. Unul dintre elementele esenţiale ale prognosticului vital constă din existenţa sau importanţa unei stări de şoc, care întovărăşeşte transfuzia. Dacă aceasta se însoţeşte de un colaps important şi durabil, mortalitatea poate atinge 43%, în timp ce, în absenţa unui deficit tensional, ea nu trece de 14%.

Frecvenţa insuficienţei renale acute post-operatorii după tipul de intervenţie chirurgicală

Insuficienţele renale acute post-operatorii se întîlnesc în diferite tipuri de chirurgie. După Zech (17), 24% din insuficienţele renale acute post-operatorii sînt determinate de chirurgia digestivă, 22% de intervenţiile urologice, 12% de cele ginecologice, 20% de intervenţiile pe colecist şi căile biliare, iar 12% după diverse acte operatorii.

După cum s-a mai arătat, una dintre caracteristicele acestor insuficienţe acute, este gravitatea prognosticului. Procentul de vindecări nu trece de 33% din cazuri şi cu toată ameliorarea mijloacelor de tratament, mortalitatea generală a acestei afecţiuni este încă destul de importantă. Recurgerea la un serviciu de reanimare prea tîrziu, în stadiul terminal al bolii, atunci cînd situaţia este definitiv compromisă, determină creşterea procentului de mortalitate prin insuficienţă renală acută post-operatorie. Trebuie de subliniat de asemenea că majoritatea insuficienţelor renale acute de acest gen sînt foarte greu de tratat deoarece sînt de tip organic şi nu funcţional.

Majoritatea insuficienţelor renale acute post-operatorii se datoresc unor intervenţii chirurgicale grave. Gravitatea poate fi de mai multe feluri :

— *gravitate per-operatorie datorită unui incident tehnic,* cel mai *adesea hemoragic.*

— *gravitate post-operatorie datorită unor accidente infecţioase* (cel mai frecvent apendicita cangrenoasă).

— *gravitatea bolii pentru care are loc intervenţia chirurgicală* (neoplazie digestivă întinsă, pancreatită acută cu închistare secundară, angiocolită, alteraţii vasculare importante etc.).

Simptomatologie

Insuficienţa renală acută post-operatorie se manifestă clinic şi umoral prin simptomatologia clasică a insuficienţei renale acute. De multe ori simptomatologia proprie este estompată de circumstanţele etiologice ale afecţiunii care au determinat complicaţiile renale acute respective. Oligo-anuria şi hiperazotemia sînt cele 2 elemente fundamentale atît pentru definirea cît şi pentru diagnosticarea insuficienţei renale acute. Caracterul de complicaţie post-operatorie îl oferă anamneza, contextul clinic şi evoluţia bolii.

Evoluţie

Cu toate progresele realizate în domeniul cunoştinţelor din domeniul nefrologiei, procentajul global de vindecare a insuficienţei renale acute post-operatorii este încă destul de mic, el fiind de circa 25% din cazuri (14). Cel mai mare număr de succese se înregistrează în insuficienţele renale funcţionale (60%) şi în accidentele post-transfuzionale (59%). Defavorabil apare prognosticul formelor intricate, care nu depăşeşte procentajul de 4,1%. Decesele se datoresc în

afara actului chirurgical, sindroamelor hemoragice, stărilor de şoc şi tulburărilor hidro-electrolitice (5) (14). Un tratament mai eficace al tulburărilor hidro-electrolitice poate ameliora prognosticul, însă într-o măsură redusă, deoarece progresul esenţial constă din diminuarea numărului de bolnavi care mor din cauza infecţiei şi hemoragiei şi care constituie şi în prezent 50% din cazuri.

Tratament

Tratamentul se aseamănă în linii generale cu acela aplicat în toate tipurile de insuficienţe renale acute funcţionale sau organice. El poate fi divizat în trei părţi :

a) *TRATAMENTUL FACTORILOR DETERMINANŢI SAU AGRAVANŢI AI UNEI INSUFICIENŢE RENALE POST-OPERATORII.*

1° *Tratamentul colapsului şi al şocului* trebuie să fie cît mai precoce şi cît mai activ pentru a împiedica deteriorarea funcţională şi morfologică a rinichiului. În ceea ce priveşte *tratamentul colapsului,* acesta impune instituirea unui diagnostic etiologic precis, o supraveghere continuă a stării hemodinamice (extremităţi, tensiune arterială, puls capilar, presiune venoasă), urmărirea stării biologice a bolnavului (diureză, concentraţie ureică urinară, ionogramă urinară), ionograma sîngelui (Cl, Na, %), uree, protidemie, hematocrit etc., radiografia toracelui şi electrocardiograma. Tratamentul simptomatic al colapsului constă în primul rînd din *restabilirea unei mase sanguine eficace.* Acest obiectiv terapeutic de primă urgenţă (necesar ameliorării debitului cardiac şi a perfuziei tisulare), se realizează cu sînge, plasmă sau în lipsa lor, soluţii macromoleculare. Trebuesc introduse cantităţi importante : 1—2 litri în primele 2 ore (au nevoie de căi de administrare bune : cateter în venele periferice sau vena subclaviculară). Supravegherea umplerii se referă la starea circulatorie şi diureză, precum şi a toleranţei cardio-pulmonare. În acest sens, măsurarea presiunii venoase centrale cu ajutorul unui cateter introdus printr-o venă periferică la proximitatea orificiului venei cave superioare în auriculul drept, este de o mare utilitate. Presiunea venoasă indică relaţia existentă între returul venos şi posibilitatea funcţională a cordului drept. În repaos, valoarea sa este de 10 cm apă. Scăderea ei presupune o insuficienţă a returului venos şi autorizează administrarea de sînge, iar creşterea ei, o saturare a debitului cardiac, ceea ce necesită administrarea de medicamente vaso-active. Medicaţia vaso-activă succede corecţiei hipovolemiei.

Vasoconstrictoarele pure (stimulantele alfareceptorilor din sistemul adrenergic : neosynéphrine — Badrial), sînt rareori indicate. Singura indicație a lor o reprezintă colapsurile legate de dispariția mai mult sau mai puțin totală a tonusului vaso-constrictor. *Vasodilatatoarele pure* (inhibitoarele receptorilor alfa din sistemul adrenergic : régitine, (phénozybenzamine) sînt recomandate numai excepțional. Ele implică existența unei umpleri vasculare corecte și administrarea de lichide în cantitate mare, fapt ce duce la un travaliu cardiac mai ridicat (4). Mai recomandabilă este *întrebuințarea substanțelor vaso-active cu acțiune cardiotonică și vasculară cum ar fi alfastimulantele* (noradrenalina, métaraminal, arterenol, norartrinal), cînd pulsul este imperceptibil sau cînd atinge valoarea critică amenințînd irigarea cerebrală. Scopul lor este de a menține o tensiune arterială de 70 mm Hg (minimum). *Betastimulantele de genul isoproterenolului* asociază unei acțiuni vasodilatatorii una cardiotonică. Prin creșterea frecvenței cardiace, ea antrenează o mărire a debitului cardiac pentru a compensa rezistența periferică. Trebuie de subliniat că atunci cînd frecvența devine foarte mare, debitul cardiac scade prin diminuarea umplerii. Uneori se recurge la hidrocortizon (hemisuccinat de hidrocortizon). Se pot obține rezultate bune, deși mecanismul de acțiune nu este prea bine cunoscut. Ar putea determina un efect cardiac inotrop, o diminuare a rezistenței periferice sau chiar o acțiune metabolică în transportul de energie bogată a metabolismului anaerob (4).

Tratamentul șocului în condițiile post-operatorii este foarte dificil deoarece această situație evoluează constant de la hipovolemie la supraîncărcare. Pentru acest motiv, este necesar controlul permanent al presiunii venoase centrale pentru adaptarea tratamentului la situația de moment. *Hipovolemia necesită transfuzii și perfuzii cu mari molecule, iar șocul cu presiune venoasă înaltă, cardiotonice și perfuzii cu substanțe macromoleculare.* Se recomandă glicocorticoizii în doze mari și oxigenoterapie. În unele cazuri, oxigenul hiperbar s-a dovedit a exercita un efect anti-hemolitic și anti-infecțios foarte important.

Tratamentul infecției trebuie să fie activ și precoce pentru a împiedica apariția unui colaps hipovolemic și metastaze infecțioase precoce. Tratamentul cu antibiotice trebuie efectuat cu doze mari și timp îndelungat (minimum 15 zile după normalizarea temperaturii și a manifestărilor locale). Dat fiind că insuficiența renală prelungește semi-viața biologică a numeroaselor antibiotice se impune o adaptare permanentă a lor la starea funcțională a rinichiului.

b) *TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI RENALE ACUTE.* Tratamentul este dominat de utilizarea tot mai frecventă a metodelor de epurație extra-renală. *Dializa peritoneală* este din ce în ce tot mai mult înlocuită de rinichiul artificial, din cauză că puterea ei depurativă este mai redusă și în prezent, aplicarea ei este mai puțin comodă decît hemodializa. *Hemodializa prin rinichi artificial este preferată* ori de cîte ori există posibilități tehnice de aplicare. Ședințele de hemodializă trebuiesc aplicate din 2 în 2 zile, mai ales în prima fază de hipercatabolism. Indicațiile rinichiului artificial sînt : *toleranța proastă a hiperazotemiei* (tulburări digestive, cardiace, respiratorii, neurologice) și a *hiperkaliemiei și acidozei, argumente biologice* (ureea în sînge peste 1,8 g‰, hiperkaliemie peste 5,4 mEq/l și acidoză importantă) (17). Hiperhidratarea, creșterea presiunii venoase și arteriale, galopul, semnele de edem pulmonar sau cerebral cu o ionogramă de diluție etc., sînt de asemenea indicații formale pentru hemodializă. Sustragerea de lichide realizată de către ultrafiltrare la fiecare ședință de hemodializă, determină pierderi în greutate de 1—2 kg, ceea ce implică lărgirea rației alimentare. În acest sens, rația alimentară ideală trebuie să fie de 2 000—2 500 calorii pe zi, realizată pe seama soluțiilor de glucide și de lipide și o rație proteică de 40—60 g pe zi sub formă de acizi aminați esențiali. Cu tot acest aport alimentar, este prudent de a realiza prin perfuzii controlate o pierdere zilnică de 200—300 g pentru a evita riscurile de supraîncărcare și hiperhidratare. Trebuie de subliniat că alimentarea pe cale bucală trebuie reluată cît mai rapid, atunci cînd condițiile o permit.

c) *TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR* se bazează pe partea profilactică, care comportă asigurarea unei sterilități absolute a tuturor gesturilor de mică chirurgie : sondaje vezicale și ureterale, cateterisme venoase și instituirea unui shunt arterio-venos. În cazul apariției unor infecții urinare care sînt frecvent întîlnite în faza de reluare a diurezei, se va institui un tratament cu antibiotice. Trebuie de subliniat că cu toate precauțiile de mai sus, suprainfecțiile rămîn frecvente și grave, administrarea antibioticelor urmînd aceeași posologie ca și în faza precoce a insuficienței renale acute.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Balslov J. T.* : Amer. J. Med., 1963, 34, 753 ; 2. *Burghele T.* : Lyon Chirurgical, 1964, 60, 782 ; 3. *Devulder D., Vauhille Ph., Houssin A., Dequiedt Ph., Lelièvre G., Tacquet A.* : Lille Méd., 1975, 4, 346 ; 4. *Dumont-Quicampox A., Cuvelier D.* : Lille

Méd. 1971, 3, 460 ; 5. *Hamburger J. :* Mém. Acad. Chir., 1954, 85, 41 ; 6. *Hardway R. M. :* Syndrome of disseminated intravascular coagulation. 1 vol. C. Thomas, 1966 ; 7. *Jungers P., Kleinknecht D., Barbanel C. :* Ann. Chir. 1972, 26, 893 ; 8. *Kleinknecht D., Jungers P., Chanard J., Barbanel C., Ganeval D., Rondon-Nucette :* Kidney international, 1972, 1, 190 ; 9. *Kleinknecht D., Jungers P., Chanard C., Ganeval D., Rondon-Nucette :* Actualités Néphrol. Hôp. Necker, 1971, Paris ; 10. *Lillehei R. C. :* Clin. Pharmacol. and Therap., 1964, 5, 63 ; 11. *Martin-Dupont C., Wone C. :* Proc. Eurp. Dial. and Transpl. Assoc., 1 vol. D.N.S. Kerr, 1964 ; 12. *Marshall R. J., Darby T. D. :* M. Clin. North Amer., 1964, 48, 311 ; 13. *Merrill J. P. :* Acute renal failure. Blackwell, Oxford, 1964 ; 14. *Moskotchenko J-F., Fried D., Pozet N., Zech P., Traeger J. :* Rev. lyonnaise de médecine, 1966, 14, 39 ; 15. *Sawyer K. C. jr., Sawyer R. B., Roff W. :* Am. Surg. J., 1963, 106, 668. 16. *Weil M. H., Shubin H., Rosoff L. :* JAMA, 1965, 192, 668 ; 17. *Zech P. :* Gaz. Méd. France, 1967, 31, 6013.

6. TUBULONEFROZELE TOXICE

(Tubulopatiile acute toxice ; nefrozele necrozante)

Acest grup de nefropatii tubulare se aseamănă foarte mult cu rinichiul de şoc, de care se deosebeşte prin etiologie, anatomie patologică şi cîteva particularităţi clinice.

După cum se ştie, formele clinice ce fac parte din această grupare de nefropatii se instalează după scurt timp de la introducerea toxicului în organism, lezionează cu precădere segmentele proximale ale tubilor realizînd leziuni caracteristice, ce merg de la simplă tumefiere pînă la necroză epitelială neînsoţită de disrupţii ale membranei bazale tubulare (carryorhexis). În majoritatea cazurilor, leziunile tubulare sînt destul de importante pentru a determina apariţia oliguriei sau anuriei. Reluarea fluxului urinar şi refacerea capacităţii funcţionale a rinichiului merg paralel cu repararea morfologică a epiteliului tubular. Prototipul tubulonefrozelor cronice îl constituie nefroza sau nefrita mercurială. Ea va fi luată ca exemplu pentru descripţia întregului grup.

Etiopatogenie

Numărul substanţelor toxice capabile să inducă apariţia unei tubulonefroze toxice este destul de mare. Majoritatea lor nu au o acţiune exclusiv nefrotoxică. În general, sînt toxice celulare care lezionează organismul în întregime, însă care posedă în plus o acţiune nocivă cu predilecţie asupra epiteliului tubular. În afară de sărurile

de mercur (clorura mercurică sau sublimatul), cunoscute pentru caracterul lor nefrotoxic de multă vreme, trebuie de reamintit şi de alte substanţe cum ar fi sărurile de crom şi uraniu, de plumb, acidul oxalic cloratul de K, fericianura de K, ciupercile veninoase (6) (15) (20) (19).

Acţiunea toxică a acestor substanţe se exercită direct asupra celulelor epiteliale. Cel mai adesea se produce o necroză tubulară. Şi glomerulii pot fi lezionaţi funcţional, deşi histopatologic pot fi normali : ei prezintă o permeabilitate crescută pentru proteine. Trebuie de subliniat că nefropatiile toxice trebuiesc diferenţiate de alte procese morbide caracterizate printr-o alergie sau o idiosincrazie faţă de unele substanţe medicamentoase. Astfel, sulfamidele pot determina la nivelul rinichiului, leziunile cele mai polimorfe. Dat fiind faptul că ele pot determina şi o necroză tubulară, ele pot fi incluse în grupul tubulonefrozelor toxice. (15).

Anatomie patologică

Leziunea caracteristică a nefropatiei toxice este necroza tubilor proximali. (11) (13). Între necroza completă şi degenerescenţa vacuolară există toate stadiile intermediare. Imaginea lezională diferă după toxicul în cauză. În nefrita mercurială, se observă o tendinţă la calcificare a unor leziuni, zone de regenerare epitelială, ederne şi infiltraţii interstiţiale. Localizarea necrozei variază şi ea după toxic. Astfel, Oliver (11) (12) arată că în intoxicaţiile cu bicromat de potasiu ea este limitată la nivelul tubului contort proximal, în nefrita mercurială şi alte intoxicaţii, zona de necroză se găseşte în ramura descendentă a ansei lui Henle, iar în intoxicaţiile prin clorură de carbon, leziunea se găseşte în 1/3 distală a tubului proximal. (Fig. 58. Fig. 59). Alături de leziunile de mai sus, se pot întîlni şi rupturi tubulare (tubulorhexis), care caracterizează tubulopatiile ischemice (anuria de şoc). După Oliver, aceste disrupţii se datoresc şocului vascular secundar agresiunii toxice. Autorul de mai sus, comparînd histologia nefropatiei toxice cu cea a rinichiului de şoc, propune schema următoare :

Rinichiul de şoc ——→ ischemie renală ——→ tubulorhexis.

Nefropatia toxică benignă : agresiune toxică ——→ necroză tubulară ;

Nefropatia toxică gravă : agresiunea toxică → necroză tubulară
→ şoc——→ ischemie.

În cursul regenerării epiteliale nu se observă diferenţieri celulare decît foarte tîrziu. La indivizii decedaţi după cîteva săptămîni de evoluţie, celulele regenerate nu prezintă structuri mitocondriale (12).

Fiziopatologie

Pe baza aspectului histopatologic şi a explorărilor funcţionale renale, care arată reducerea fluxului plasmatic renal, se crede astăzi că mecanismul prin care substanţele toxice determină insuficienţa renală acută este ischemia rinichiului. În producerea acesteia, rolul important îl joacă efectele toxice celulare generale ale substanţei ingerate şi tulburările de metabolism hidro-electrolitic, prezente în orice intoxicaţie, ca urmare a tulburărilor digestive.

După cum se ştie, nefropatiile toxice se traduc clinic, de cele mai multe ori, printr-o insuficienţă renală acută cu anurie. Ea poate fi explicată prin mai multe mecanisme. Primul mecanism constă dintr-o reabsorbţie totală a ultrafiltratului glomerular la nivelul canaliculilor, probabil prin atracţia oncotică a proteinelor din plasma care circulă în capilarele peritubulare (8) (17). Dezorganizarea epitelială tubulară determinată de lezionarea toxică produce şi o difuziune retrogradă. Se pare că agresiunea toxică transformă bariera tubulară într-o membrană inertă şi discontinuă care nu se opune difuziunii retrograde a filtratului. În acest mod, apa, sărurile şi ureea dispar puţin cîte puţin din lumenul canalicular, atrase de presiunea oncotică a plasmei. Acest mecanism ar putea explica el singur apariţia anuriei şi a uremiei.

Pe lîngă mecanismul de mai sus, se admite de asemenea intervenţia unei obstrucţii tubulare datorită tumefierii celulare şi prezenţei în lumen a epiteliilor descuamate, precum şi a resturilor de albumine. Se produce de asemenea şi o compresiune asupra sistemului tubular din cauza edemului interstiţial. Se ştie că la fel ca şi în hidronefroză, din moment ce presiunea urinei intratubulare atinge oarecare valoare, filtraţia glomerulară încetează.

Un alt factor care ar explica anuria este reducerea fluxului sanguin renal. El se datoreşte ischemiei renale, produsă prin două mecanisme. Şocul care întovărăşeşte intoxicaţiile grave (consecutive de obicei deshidratării) joacă rol important în faza iniţială. Edemul tisular, care survine mai tîrziu este răspunzător de persistenţa tulburărilor circulatorii. Astfel, ischemia poate contribui la diminuarea filtraţiei şi pe de altă parte, la apariţia hipertensiunii arteriale tranzitorii, observată în unele cazuri. Perturbările umorale din cursul bolii sînt determinate de scăderea funcţiei renale precum şi de tulburările induse de numeroase simptome digestive (greţuri, vărsături,

diarei), care conduc la fenomene de deshidratare şi hipocloremie. Proteinuria este cauzată de leziuni ale capilarelor glomerulare induse de substanţa toxică respectivă.

Simptomatologie

Tabloul clinic este acela al rinichiului de şoc, la care se adaugă şi alte simptome extra-renale specifice substanţei toxice respective. Boala debutează de cele mai multe ori prin vărsături sau cel puţin prin greţuri. În intoxicaţiile prin săruri mercuriale apar, de cele mai multe ori, şi diarei importante. În cazurile grave apar deshidratare, hipotensiune şi oligurie. În primele zile, urina este tot concentrată şi conţine albumine, celule epiteliale, cilindri şi leucocite. Numai excepţional, apar hematurie şi glicozurie (îndeosebi în intoxicaţiile cu fericianură). Anuria poate fi totală şi durează timp variabil. În cazurile uşoare, se observă numai anurie. Insuficienţa renală se manifestă prin simptomatologia clasică şi se aseamănă perfect cu cea din rinichiul de şoc. Moartea se datoreşte uremiei. Cazurile care se vindecă trec, înainte de convalescenţă, printr-o criză poliurică.

După faza de debut, tensiunea arterială se normalizează, rămînînd mult timp astfel. În cazuri nu prea rare, ea poate fi tranzitoriu întreruptă de puseuri hipertensive (3). În general, edemele lipsesc ; ele apar îndeosebi în urma aportului exagerat de lichide, printr-o terapeutică inadecvată.

Diagnosticul pozitiv şi diferenţial

DIAGNOSTICUL POZITIV se bazează în primul rînd pe anamneză, care notează ingestia sau inhalarea de substanţe toxice sau medicamentoase, şi pe semnele de intoxicaţie şi oligo-anurie asociate. Afirmarea participării renale în cazul intoxicaţiilor nu poate fi făcută numai pe baza oliguriei, deoarece aceasta poate fi secundară în toate circumstanţele, în care se pierd cantităţi mari de lichide pe căi digestive, urinare sau cutanate. Participarea rinichiului la procesul morbid se pune numai pe baza hipostenuriei, fenomen ce apare după cîteva zile de la intoxicaţie (7).

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC al tubulonefrozelor toxice se face pe baza anamnezei. Cînd aceasta lipseşte sau este neconcludentă, indicaţii preţioase pot oferi semnele extra-renale ale intoxicaţiei, cum ar fi subicterul şi hemoglobinuria în cazul substanţelor toxice hemolizante, exantemele în intoxicaţiile cu sărurile metalelor grele, acidoza în intoxicaţiile cu salicilaţi sau aspirină, convulsiile în into-

xicaţiile cu oxalaţi şi cointeresarea ficatului în intoxicaţiile prin tetraclorură de carbon. Cercetarea toxicului în conţinutul gastric în sînge sau în urină constituie mijlocul cel mai sigur pentru diagnosticarea etiologică a tubulonefrozelor toxice. Diagnosticul diferenţial trebuie de făcut cu toate formele etiologice de rinichi de şoc.

Evoluţie şi prognostic

Prognosticul tubulonefrozelor toxice depinde de gravitatea leziunilor renale, care la rîndul lor sînt determinate de natura şi de doza de toxic utilizată. Trebuie să se ţină cont, de asemenea, de efectele toxice şi asupra altor organe. Metodele de epuraţie extrarenală au schimbat prognosticul acestor afecţiuni.

Prognosticul este mai favorabil decît în anuriile prin rinichiul de şoc. Cea mai gravă tubulonefroză toxică rămîne cea cauzată de intoxicaţia prin clorură mercurică, iar cea mai benignă, cea prin tetraclorură de carbon. În cazurile unde se obţine vindecarea, normalizarea funcţiilor renale se face în timp de luni. Cîteodată, în aceste cazuri, poate rămîne un deficit funcţional rezidual.

Tratament

TRATAMENTUL PROFILACTIC constă din evitarea ingerării, manipulării şi venirii în contact cu substanţele toxice cu efect nefrotoxic cum ar fi medicamentele, sărurile unor metale grele, vaporii de tetraclorură de carbon etc.

TRATAMENTUL CURATIV al intoxicaţiei constituite diferă după stadiul clinic şi substanţa toxică respectivă. În etapa preanurică se aplică tratamentul specific. În acelaşi timp se va ţine seama de rolul deosebit pe care-l joacă în această fază ischemia renală, colapsul circulator şi reechilibrarea hidro-electrolitică, care vor trebui precoce şi intensiv tratate.

În ceea ce priveşte toxicul, se va căuta chiar de la început să se elimine cît mai mult din organism sau să se neutralizeze efectele sale. În cazul *intoxicaţiilor cu săruri mercuriale* (sublimat) se vor efectua :

a) *spălătură gastrică* cu rongalită 5%, apă bicarbonată sau apă albuminoasă (6 ouă bătute la litru de apă), sau administrarea de lapte (de preferat lapte cu albuş de ou), şi provocare de vărsături.

b) *antidot :* dimercaptopropanolul (BAL). Se administrează în prima zi cîte 3 mg/kg din 4 în 4 ore ; a doua zi, aceeaşi doză din 6 în 6 ore ; a treia şi a patra zi, aceeaşi doză la 12 ore. Tratamentul poate continua astfel pînă la 10 zile.

c) *tratamentul insuficienţei renale acute* (regim alimentar şi hemodializă sau exsanguinotransfuzie).

În intoxicaţiile acute cu *tetraclorură de carbon* şi etilenglicocol se recurge la epuraţia extra-renală şi oxigenoterapie. În intoxicaţiile cu *salicilaţi sau aspirină* se va administra natriu bicarbonic cîte 0,4 g/kilocorp (în ser glucozat izotonic) pînă ce rezerva alcalină creşte peste 25 mEq/l. În caz de hemoragii se va administra vit. K. În *intoxicaţiile acute cu săruri de plumb* se procedează mai întîi la spălătură gastrică cu sol. 1% sulfat de sodiu sau magneziu, sau provocare de vărsături. Ca antidot se utilizează EDTA calcic (etilendiamino-tetra-acetat de calciu) 0,50—1 g, intravenos, în perfuzie de 250 ml ser glucozat 5% (cîte 2—3 perfuzii pe zi pînă la maximum 80 mg/kg/24 ore). Tratamentul se repetă 4—5 zile ; se reia după 6—8 zile. Se mai administrează calciu gluconic 10% cîte 20—30 ml/zi. În loc de EDTA se poate administra D-penicilamină în doze fracţionate pînă la 500—1 500 mg/zi.

În tubulonefrozele acute cauzate de sulfamide singurul mijloc de a se debarasa organismul de ele constă în a se recurge la epuraţia extra-renală. Sulfamidele decelabile în sînge nu sînt întrutotul dializabile, însă se pare că fracţiunea liberă, care este cea mai nocivă, poate fi eliminată prin hemodializă. În afară de măsurile de mai sus, specifice pentru fiecare fel de substanţă toxică se va corecta deshidratarea, cînd ea există, prin perfuzii de ser fiziologic. În momentul apariţiei anuriei, această terapeutică se va întrerupe pentru a nu supracompensa deficitul existent.

Se va combate hipotensiunea arterială şi tendinţa de colaps recurgîndu-se la perfuzii de soluţii cu substanţe macromoleculare (dextran) cîte 250—1 500 ml în soluţii fiziologice de clorură de sodiu. La început se utilizează dextranul 70, apoi, în scopul prevenirii emboliilor, dextran 40 (Rheomacrodex). Perfuzia de soluţii coloidale trebuie să constituie tratamentul de atac în şoc, în scopul normalizării nu numai a volemiei, ci şi a vîscozităţii (stării rheologice) a sîngelui (14). Hipovolemia se va combate şi prin perfuzii de soluţii cristaloide-hidroelectrolitice. Este important de apreciat necesarul de aport hidric prin cercetarea diurezei orare. Gruber şi Rittman recomandă soluţiile electrolitice zise echilibrate şi soluţie Ringer-lactat. Cînd hipovolemia este de origine hemoragică, se va administra sînge în perfuzii la care se va asocia calciu. Alături de oxigen şi umplere vasculară, Messmer consideră administrarea de glicozizi digitalici ca formînd cele trei pietre unghiulare ale tratamentului şocului hipovolemic.

Ca medicaţie vasoactivă sau rheodinamică, în stadiul adrenergic al şocului, se administrează vasopresoare. În locul adrenalinei,

a noradrenalinei și metaraminolului, în prezent se utilizează izopropil-noradrenalina (izoproterenol, izuprel), care este un agent vasoactiv foarte eficient. El este un beta-stimulant cu acțiune puternic vasodilatatoare și cu o excelentă acțiune cardiacă. Este contraindicat cînd ritmul cardiac este mai mare de 120/mn, din cauza efectului său cronotrop foarte intens. Se administrează fiole de 0,2 mg în perfuzie, cu ritmul de 0,05—0,2 mg (1/4—1 fiolă) pe oră sub control electrocardiografic. Efecte superioare are în asociere cu dopamina.

În stadiul de vasodilatație a șocului, se utilizează metaraminolul (fiole de 10 mg) sau noratrinalul (fiole de 2—4 mg). Aceste medicamente se administrează pentru scurtă perioadă de timp și numai după ce a fost efectuată umplerea ventriculară. În caz contrar, se precipită apariția anuriei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Arneil G. S.* : Lancet, 1958, 1, 826 ; 2. *Campbell E. J. M., McLaurin R. E.* : Brit. Med. J., 1958, 1, 530 ; 3. *Corcoran A. C., Taylor R. D., Page H. J.* : JAMA, 1943, 123, 81 ; 4. *Costică I. I.* : Boli renale bilaterale. Edit. Medicală, Buc., 1972 ; 5. *Dérot M., Kahn J., Mazalton A., Peyralort J.* : Bull. Soc. Med. Hôp., Paris, 1954, 70, 234 ; 6. *Dimitriu C. C., Beroniade V.* : Nefrologie. Edit. Medicală, Buc., 1963 ; 7. *Földi M., Kovács A. G., Raheim P. S., Papp M., Koltay E.* : Zschr. ges. exp. Med., 1957, 129, 15; 8. *Govaerts P.* : Standford Med. Bull., 1948, :, 71 ; 9. *Lipsett M. B., Goldman R.* : Ann. Intern. Med., 1954, 41, 1 075 ; 10. *Moyer J. H., Mills L. C., Yow E. M.* : Arch. Intern., Med., 1953, 92, 238 ; 11. *Oliver J., Mc. Dowel M., Tracy A.* : J. Clin. Invest., 1951, 30, 1 305 ; 12. *Oliver J.* : Amer. J. Med., 1953, 15, 535 ; 13. *Petrassi G.* : Clin. med. Italian., 1930, 61, 1 ; 14. *Popa G.* : Vademecum de urgențe medicale. Edit. Medicală, Buc., 1975 ; 15. *Reubi F.* : Néphrologie clinique. Edit. Masson C-ie, Paris, 1961 ; 16. *Schettlin W., Jeannert P.* : Schweiz. Med. Wschr., 1957, 87, 881 ; 17. *Van Slyke D. D.* : Ann. int. Medicine, 1948, 28, 701 ; 18. *Wachstein M., Meisel E.* : Amer. J. Path., 1954, vol. 30, 147 ; 19. *Waisbren B., Kleinerman L., Skema J., Bratcher G.* : Arch. intern., Med., 1960, 106, 179 ; 20. *Zollinger H. U.* : Schweiz. med. Wschr., 1955, 85, 746.

7. TUBULONEFROZELE OSMOTICE

(Nefrozele zise osmotice ; vacuolizările hidropice difuze ale tubilor contorți proximali)

Nefroza osmotică, termen propus de către Allen (3) (4) a fost descrisă pentru prima dată de Lamy în 1906 (24) la iepurii perfuzați cu zaharoză. Oricare ar fi substanța inductoare (glucoză, zaharoză, manitol, sorbitol, dextran sau EDTA), aspectul său este identic. El se caracterizează printr-o vacuolizare intensă, difuză, care interesează electiv tubii proximali și respectă pe cei distali. Vacuolile sînt mici, egale între ele și cu repartiție omogenă în citoplasmă. Nu se observă necroză epitelială tubulară, iar „marginile în perie" sînt respectate. Aceste imagini sînt specifice nefrozei osmotice și se deosebesc net de :

— *tubulopatiile prin intoxicație cu etilenglicol,* unde tubii proximali sînt dilatați și conțin în epiteliul lor cristali birefringenți de oxalat de calciu ;

— *de vacuolele prin supraîncărcare glicogenică sau lipidică,* grație colorațiilor specifice ;

— *de tubulopatiile induse de depleția potasică* în care vacuolele intracelulare sînt optic goale, repartizate neregulat în tubii proximali, învecinîndu-se cu imagini de necroză și de regenerare epitelială.

Oricare ar fi substanța care a cauzat această nefropatie, evoluția leziunilor histologice din nefroza osmotică urmează 3 faze (3) (19) :

a) *faza de latență* (timpul scurs între injectarea substanței și apariția vacuolizării),

b) *faza de accentuare a vacuolizării,*

c) *faza de regresiune* care conduce la restitutio ad integrum.

Numeroși factori pot influența atît evoluția cît și intensitatea procesului de vacuolizare : *natura substanței, doza utilizată, specia animală* și *existența unei insuficiențe renale asociate.*

Patogeneză

În ceea ce privește patogeneza nefrozei osmotice, există două teorii care au ca punct de plecare situația celulară sau extra-celulară a factorilor care determină această boală.

a) După Allen, factorul determinant al vacuolizării hidropice a tubilor proximali ar fi creșterea osmolarității lichidului intratubular. Astfel, toate substanțele capabile de a produce această leziune tubulară au comun următoarele proprietăți : sînt filtrate liber de către glomerul, sînt puțin sau deloc reabsorbite de către tubi, nu sînt metabolizate de celulele tubulare și provoacă o diureză osmotică a substanței. Pentru aceste motive, Allen (3) acordă acestei afecțiuni termenul de nefroză osmotică, adică provocată de către diureticele osmotice.

O serie de fapte pledează contra acestei teorii :

— absența sau discreția vacuolizării în timpul fazei de diureză maximă corespunzătoare perioadei cînd osmolaritatea tubulară este cea mai ridicată (39).

— predominența proximală a vacuolizării în timp ce concentrarea substanțelor reabsorbite crește pe măsura îndepărtării lor de glomerul.

— absența unei proporționalități directe între intensitatea vacuolizării și încărcarea osmotică (29).

— posibilitatea de a produce nefroză osmotică prin substanțe macromoleculare, cum ar fi dextranul, care, după cum se știe, nu antrenează o diureză osmotică. După cum arată Matheson (29), dextranul produce la indivizii în anti-diureză o creștere a diurezei nu prin creșterea clearance-ului osmolar, ci printr-o creștere a clearance-ului apei libere.

b) Faptele de mai sus au determinat pe diferiți autori printre care și Wilmer (42) să admită că forța motrice a procesului de vacuolizare nu s-ar situa la nivelul lumenului tubular, ci în interiorul celulei. Plecînd de la nefroza prin zaharoză, Wilmer credea că zaharoza ar pătrunde în celulă printr-o simplă difuziune și ar antrena acolo o cerere de apă. Această ipoteză se bazează și pe faptul că unele substanțe printre care și dextranul pot fi puse în evidență în interiorul celulelor tubulare precum și pe studiul vacuolizării și (vacuologenezei) cu ajutorul microscopiei electronice (12) (30) (33).

Alterațiile morfologice din nefroza osmotică au o influență importantă și asupra funcției renale. Datele din literatură arată însă că majoritatea acestor alterări sînt reversibile și că toate organitele intracelulare, în afară de lizosomi sau vacuolele apicale de picnocitoză nu sînt afectate. Existența acestor leziuni întîlnite la bolnavii morți prin insuficiență renală acută, cere ca să se examineze atent această eventualitate. Fig. 45, Fig. 46.

1° *NEFROZA OSMOTICĂ LA ZAHAROZĂ*

Din punct de vedere histopatologic, această formă de nefroză osmotică se caracterizează printr-o vacuolizare a celulelor epiteliale ale tubului proximal, realizînd chiar de la început un aspect sugestiv.

Vacuolele acestea nu se colorează cu coloranții obișnuiți sau cu cei specifici grăsimilor și glicogenului (14). Vacuolizarea hidropică este difuză, regulată, dînd citoplasmei un aspect reticulat, fin granulos și antrenează o umflare a celulelor încît lumenul tubular este strîmtat și uneori chiar numai virtual. Marginea în perie este

adesea normală. Leziunile sînt difuze și localizate exclusiv la nivelul tubului proximal și al ramurei ascendente a ansei lui Henle. Trebuie de subliniat că tubii distali sînt normali sau numai accidental interesați de procesul patologic. Poate fi interesat în procesul de vacuolizare epiteliul parietal al capsulei lui Bowman și uneori, celulele epiteliale ale flocusului. Interstițiul și vasele rămîn intacte. Prin studii de microscopie electronică și histochimie, Janigan și Trump (39) arată că vacuologeneza trece prin trei stadii :

În stadiul inițial, la microscopul optic apare o tumefiere granulară a citoplasmei apicale, întovărășită de un început de agregare a picăturilor cu activitate fosfatazică acidă. Microscopia electronică evidențiază o discretă hipertrofie a granulelor ce conțin particule dense și filamente (citosomi), și care corespund picăturilor cu activitate fosfatazică acidă. Se crede că citosomii sînt identici cu phagosomii din rinichi ai lui Strauss (40) sau cu lisosomii din ficat descriși de De-Duve (41).

Al doilea stadiu sau de umflare veziculară se caracterizează la microscopia optică prin prezența unor vacuole mici și a căror mărime crește cu cît se apropie mai mult de membrana bazală. Picăturile cu activitate fosfatazică fuzionează formînd mase voluminoase foarte colorate. Ele corespund, în microscopia electronică, citosomilor voluminoși.

Al treilea stadiu sau stadiul vacuolar se caracterizează prin prezența unor vacuole mari și clare care ocupă complet citoplasma. În celule, activitatea fosfatazei acide este foarte scăzută în timp ce ea este prezentă în lumenul tubular. La microscopul electronic, citosomii sînt aparent mai mari, par goliți de conținut și în unele cazuri, membrana limitantă este ruptă. Celelalte elemente ale infrastructurii celulare nu prezintă modificări morfologice sau histochimice. În microscopia electronică, vacuologeneza nefrozelor după glucoză, manitol, dextran 40 și chelatori, este identică cu a nefrozei la zaharoză (28). Evoluția paralelă dintre hipertrofia vacuolelor în microscopia optică, mărirea și ruptura citosomilor în microscopia electronică și aglutinarea picăturilor cu activitate fosfatazică acidă, apoi dispariția lor în interiorul celulei și apariția lor în lumenul tubular, pledează în favoarea ipotezei care admite că vacuolele ar fi martorul unui fenomen de picnocitoză (un fel de athrocitoză și fagocitoză), respingînd concepția mai veche care admitea originea mitocondrială a acestor vacuole.

Majoritatea autorilor sînt de acord asupra faptului că substanța responsabilă de vacuolizare acționează prin pătrunderea ei în celulă. După această pătrundere, ea este atacată de către enzi-

mele din lisosomi. În acest mod, ea joacă un rol direct în aportul de apă intracelulară de natură osmotică.

Leziunile de mai sus au o evoluție favorabilă, deoarece în cele mai multe cazuri ele sînt complet reversibile (3) (4). Leziunile apar la circa o oră după administrarea intravenoasă a zaharozei, ating după 48 ore un maximum, pentru a dispare cam după 2 săptămîni (20). În general, soluțiile de zaharoză sînt puțin utilizate. Din această cauză, există puține date privitoare la acest gen de nefroză osmotică. Se admite că influența leziunilor de la nivelul rinichiului ar avea un rol important asupra funcției renale. Tumefierea celulară și diminuarea lumenului tubular pot duce la micșorarea diurezei. Din cauza acestor riscuri, în prezent sînt proscrise perfuziile de soluții hipertonice de zaharoză pentru tratamentul edemului cerebral. Totuși, o serie de cercetări arată că soluțiile de zaharoză ar crește azotemia numai în cazul cînd s-ar produce, în urma tratamentului, o deshidratare importantă (35).

2° *NEFROZA OSMOTICĂ LA SOLUȚIILE GLUCOZATE*

Acest tip de nefroză osmotică a fost foarte bine studiată. După cum se știe, din punct de vedere renal, glucoza este o substanță care este reabsorbită complet la nivelul tubului proximal. Aspectul histologic funcțional variază în raport cu cantitatea de apă și de Na, care se administrează odată cu glucoza.

Histopatologie. După administrarea de soluții glucozate izo sau hipertonice, se observă la animalul de experiență o vacuolizare hidropică a tubilor proximali. Cînd se perfuzează soluții hipotonice, sînt necesare cantități mai importante. Astfel, Funck-Brentano observă apariția nefrozei osmotice cu o soluție izotonică de glucoză perfuzată timp de 5 ore la un ritm de 3 ml/kg/mn, adică 900 ml apă și 45 g glucoză pe kg/corp, în timp ce Morand (30), cu cantități foarte mici ce nu depășesc 15 g glucoză/kilocorp. După perfuzii masive de soluții glucozate izotonice, apare o hipotonie plasmatică importantă însoțită de o hiponatremie, care determină o hiperhidratare celulară nu numai renală, ci de asemenea hepatică și generală. Apare clar că mecanismul patogenic al nefrozei osmotice s-ar datora unui proces general de hiperhidratare celulară. Această interpretare fiziopatologică este confirmată și de accentuarea procesului de vacuolizare în urma unei depleții sodice (30), de posibilitatea de a produce aceste vacuole în urma unei simple încărcări apoase (17) și posibilitatea de a stopa apariția acestei vacuolizări perfuzînd concomitent cu soluția glucozată, cantități echivalente de ser fiziologic (17).

Cercetările lui Berwer (7) demonstrează că hipocloremia, chiar în absența unui aport glucozat recent, poate produce o vacuolizare a

tubilor proximali printr-o simplă hipotonie extra-celulară. (Fig. 60. Fig. 61).

La microscopul electronic, vacuolele realizate prin cantități importante de ser glucozat fără aport de sodiu par a corespunde unor invaginații ale membranei bazale, care realizează în sînul celulei tubulare diferite compartimente extra-celulare.

Studiile experimentale ale lui Hamburger și colaboratorii (17) arată că leziunile renale cauzate de soluțiile de glucoză determină alterări ale funcției renale. După o fază inițială cu poliurie, se produce o anurie cu creșteri importante ale ureei sanguine. Totuși, aceste nefroze osmotice par a fi în relație cu o hipotonie extracelulară prin hiponatremie și cu hiperhidratare celulară generalizată, mărturie a unei veritabile intoxicații cu apă. Deși îngustarea sau chiar obliterarea lumenului tubular poate explica apariția anuriei, totuși nu este cu totul exclus și rolul direct jucat de hipotonia plasmatică prin hiponatremie, în determinarea acestei tulburări funcționale renale. De altfel, Sarre (36) a reușit să producă experimental la iepure o nefroză osmotică caracteristică fără nici o perturbare funcțională renală, numai prin injectare de ser glucozat hipertonic (36). (Fig. 62).

Din experiențele de mai sus, rezultă clar că nefroza osmotică la glucoză nu se însoțește de alterații funcționale renale, însă acestea survin adesea din cauza prezenței concomitente a unei hiponatremii. În caz de administrare masivă de soluții glucozate hipertonice, trebuie de avut în vedere și posibilitatea producerii unei insuficiențe renale prin deshidratare. Numărul mic de nefroze osmotice prin perfuzii de ser glucozat studiate pînă în prezent nu permite o apreciere clinică și funcțională a acestei stări morbide în patologia umană. Din datele de pînă acum rezultă totuși că nici din punct de vedere clinic și nici experimental, nefroza osmotică cu glucoză nu antrenează prin ea însăși o insuficiență renală. Deși aceasta este frecventă, ea se datorește unor tulburări hidro-electrolitice asociate. În caz de perfuzii cu ser glucozat este importantă urmărirea permanentă a ionogramei pentru a se adapta aporturile de electroliți și în special de sodiu. (14).

3° *NEFROZELE OSMOTICE CU SORBITOL*

Introdus pentru prima dată în terapeutică de către Lorthior (26) și de Murisasco (31), sorbitolul este un alcool a cărui formulă este apropiată de cea a glucozei și unde, funcția aldehidică a acesteia din urmă este înlocuită cu funcția de alcool. El constituie un aport energetic apreciabil prin faptul că spre deosebire de glucoză, are avantajul că mărește mai puțin glicemia. Acest fapt devine mai pregnant în stările de șoc, unde toleranța la glucide este mult mai scă-

zută (2). Se întrebuinţează asociat cu soluţii de dextran (dextran 10% şi sorbitol 5%). Sorbitolul singur nu determină apariţia unei nefroze osmotice decît în doze foarte crescute (25). În general, sorbitolul 5%, administrat timp de 10 zile poate duce la apariţia nefrozei osmotice. Pentru aceste motive, asocierea sorbitolului şi a dextranului 40 în preparatul comercializat sub denumirea de Rheomacrodex, trebuie suspectată totdeauna ca avînd posibilitatea de a determina o nefroză osmotică, mai ales atunci cînd se utilizează mai mult timp.

4° *NEFROZA OSMOTICĂ LA MANITOL*

Atît la om cît şi la animal, soluţiile hipertonice de manitol 10—20% pot induce o nefroză osmotică. Din punct de vedere histopatologic atît în microscopia optică cît şi în cea electronică, această nefroză se aseamănă lezional cu aspectele întîlnite în nefroza osmotică la zaharoză. Leziunele sînt reversibile şi Di Scala (10) a putut evidenţia experimental la cîine (prin puncţii repetate), după injectarea a 1 000 ml manitol 10%, apariţia unui edem discret citoplasmic după 15 minute, vacuolizare maximă între 70 minute — 24 ore şi apoi, regresiunea leziunilor după a 96-a oră. Aceste modificări morfologice par că nu au nici un fel de influenţă funcţională asupra rinichiului.

La om, observaţiile sînt rare şi prima descriere a lui Dalgaard (9) arată că în afară de existenţa unor vacuole la nivelul tubilor proximali, există şi următoarele aspecte histologice (în microscopia electronică) :

— modificări ale marginii în perie a cărei microvilozităţi sînt separate unele de altele şi sînt mai scurte ca de obicei din cauza distensiei celulare.

— diferite tumefieri ale mitocondriilor şi o lărgire a spaţiului intercelular.

Alte cercetări arată că întrebuinţarea manitolului în cursul reanimării antrenează o nefroză osmotică constantă însă, după cum s-a demonstrat şi experimental, fără răsunet funcţional renal, ceea ce nu restrînge întrebuinţarea acestei substanţe. De altfel, întrebuinţarea manitolului, îndeosebi în tratamentul insuficienţei renale acute din şoc, este o problemă ce depăşeşte pe cea a nefrozelor osmotice. Fournier şi colaboratorii (14) afirmă că în rinichiul de şoc, manitolul s-a dovedit foarte util în cazurile cînd s-a aplicat imediat după agresiune. Manitolul poate fi foarte util şi în diagnosticul unei insuficienţe renale organice, înlocuind cu succes proba periculoasă a supraîncărcării cu apă. (40).

Se ştie că manitolul poate determina o serie de tulburări atunci cînd antrenează sau nu o diureză. În caz de apariţie a diurezei, există pericolul unei depleţii hidro-saline cu hipovolemie şi în caz că bolnavul a ingerat sau nu apă, hipo sau hipernatremie. Pentru a preveni aceste tulburări şi apariţia unei insuficienţe renale funcţionale, se vor adapta aporturile lichidiene la modificările semnalate. În cazurile cînd diureza nu se produce, există pericolul apariţiei unei hiperhidratări extra-celulare cu hiponatremie din cauza hiperosmolarităţii induse de manitolul neeliminat. Hiperhidratarea celulară şi hipervolemia secundară pot duce la edem pulmonar. În aceste circumstanţe, numai hemodializa poate salva bolnavul. Este necesară, pentru evitarea unor atare complicaţii, măsurarea corectă a diurezei înainte şi după administrare de manitol, nedepăşindu-se în acelaşi timp, cantitatea de 500 ml din soluţia 10%, în 6 ore, în caz de ineficacitate. (1) (6) (8).

4° *NEFROZA OSMOTICĂ LA DEXTRAN*

Dextranul este o poliglucoză formată prin acţiunea asupra zaharozei a unui număr de microorganisme, dintre care cel mai utilizat este leuconostoc mesenteroides. Acesta posedă o enzimă ce polimerizează glucoza utilizînd legătura α 1 : 6. Polimerul astfel obţinut este descompus ulterior în lanţuri mai scurte. Există trei varietăţi de dextran : dextranul 75 sau Macrodex cu o greutate moleculară medie de 75 000, dextranul 70 cu o greutate moleculară de 70 000 şi dextranul 40 sau Rhéomacrodex cu o valoare moleculară de 40 000. Dextranul 75 s-a dovedit a fi un bun substituient al plasmei din cauza puterii sale coloidale. Dextranul 70 posedă aceleaşi proprietăţi şi avantajul de a nu produce accidente anafilactice. În ceea ce priveşte dextranul 40, acesta nu este numai un substituient de plasmă, ci şi o substanţă cu importante proprietăţi rheologice (14).

Destinul moleculelor de dextran în organism depinde de mărimea lor ; cele mai mici particule părăsesc rapid sectorul vascular, traversează capilarele glomerulare şi trec în urină. Particulele mai mari rămîn mult timp în sînge şi păstrează astfel volemia. Artuson şi Wallenius (5) au arătat că dextranul cu ponderea moleculară de 15.000 are acelaşi clearance ca şi cel al creatininei. Dextranul neeliminat în urină, în parte este stocat de către sistemul reticulohistiocitar, iar altă parte metabolizat. În acest mod, se explică dispariţia plasmatică a dextranului 75 la animalul nefrectomizat la fel de rapidă ca şi la cel normal (43).

Deşi s-a demonstrat că tubii renali nu participă la eliminarea urinară de dextran, totuşi s-au observat modificări histologice de tip vacuolar, difuz, la nivelul tubului proximal după administrarea acestei substanţe. Atît microscopia optică cît şi cea electronică au

confirmat identitatea acestor leziuni cu cele observate în nefrozele osmotice după zaharoză, glucoză sau manitol (28). În urma introducerii de dextran 40, numărul bolnavilor decelați cu nefroză osmotică a crescut foarte mult (22). Acest fenomen se datorește facilității mai mari de trecere prin filtrul renal a dextranului cu pondere moleculară mică (rheomacrodex).

În afară de leziunile specifice de tip vacuolar, în nefroza osmotică cu dextran se observă o serie de modificări ale celulelor glomerulare. Astfel, James (21) a constatat o îngroșare discretă a pereților capilari ai glomerulului determinată de o umplere a citoplasmei. În aceste vacuole a putut fi pusă în evidență prezența unor granulații PAS pozitive. Membrana bazală rămîne intactă. La microscopul electronic, celulele epiteliale sînt tumefiate și pline cu particole de 150 Ä, care corespund moleculelor de dextran. Ele se referă îndeosebi la dextranul 75 și aproape lipsesc complet la dextranul 40. Vacuologeneza acestei nefroze este identică cu cea din zaharoză și marcajul prealabil al citocromilor cu feritină și punerea în evidență a fosfatazei acide au permis demonstrarea unei origini lisosomiale a acestor vacuole. Timpul de apariție a nefrozei osmotice este foarte scurt, între 30—60 minute. Pentru dextranul 75 ar fi de 60 minute, iar pentru dextranul 40 mai mic decît 40 minute. Vickery (43) nu a găsit leziuni de nefroză osmotică la un rănit mort 20 de minute după administrarea dextranului.

În ceea ce privește perioada de dispariție a nefrozei osmotice la dextran, se pare că aceasta depinde de existența sau absența unei insuficiențe renale persistente. La individul normal sau simplu proteinuric, s-a constatat că modificările vacuolare induse de către perfuzia unui litru de dextran 40 în ser fiziologic erau minime și efemere, nefiind decelabile decît pe biopsiile efectuate la 1—5 ore după administrarea lui. În caz de insuficiență renală, timpul de dispariție este mult mai lung (1) (6).

Din cauza întrebuințării frecvente a perfuziilor de dextran, mai ales în serviciile de reanimare, și a relațiilor eventuale dintre acestea cu nefroza osmotică și accidentele oligo-anurice, este necesară cunoașterea modificărilor funcționale renale induse de această terapeutică.

Astfel, *fluxul sanguin renal crește* în mod constant, rapid și tranzitoriu, indiferent de condițiile de hidratare sau de expansiunea volemică a bolnavilor. Această modificare determină creșterea debitului cardiac și scăderea proporțională a tuturor rezistențelor periferice (8). *Fracția de filtrare este constant scăzută* din cauza creșterii fluxului sanguin renal și nemodificarea filtrației glomerulare. *Puterea de concentrare este modificată* în raport cu starea de hidratare anterioară a individului. Astfel, la individul normal, hidropenic, dextranul antrenează o creștere a clearance-ului apei libere care este inhibată de către vasopresină. S-a demonstrat că *clearance-ul apei libere* nu variază la operații recent, care au o secreție mare de ADH endogen, cînd dozele de dextran sînt inferioare sau egale cu un litru ; cu doi litri, se obține o creștere a diurezei (5) (43). Creșterea clearance-ului apei libere la hidropenici, se datorește mai mult inhibiției secreției de ADH secundară hipervolemiei și nu unei diureze osmotice coloidale inhibată de vasopresină. La omul normal hidratat, se produce după perfuzia cu dextran o scădere a diurezei prin diminuarea secreției de sodiu și negativarea apei libere.

Vîscozitatea urinilor este crescută constant după perfuzii de dextran 40 și odată cu ea și densitatea (poate atinge valori de 1050), din cauza deshidratării sau diminuării presiunii de perfuzie a rinichiului. Vîscozitatea poate crește cu 30—60 centipoises, mai ales după administrare de dextran la hidropenici. Nu se observă nici un fel de *modificări în ceea ce privește TmPAH* (21).

Din cele de mai sus reiese că modificările renale arătate nu țin de procesul de vacuolizare tubulară existentă în nefrozele osmotice, ci de creșterea volemiei și a presiunii oncotice induse atît de dextranul 40 cît și de dextranul 75. Proprietățile rheologice specifice dextranului 40 nu au nici un rol în aceste modificări. Creșterea diurezei și a excreției ureice la bolnavii hidropenici sau recent operați nu constituie o mărturie a ameliorării funcției renale, ci comportă din contra, pericolul de a antrena o deshidratare și o creștere a vîscozității urinare, ce pot avea un rol nefast. (22) (11) (21). Părerea că dextranul 40 ar putea influența favorabil o insuficiență renală acută datorită ameliorării microcirculației la nivelul renal a fost infirmată și numeroase fapte clinice și experimentale raportează accidente după utilizarea acestuia.

Accidentele oligo-anurice produse de dextran sînt interpretate diferit. Extrapolînd datele obținute în alte tubulonefroze osmotice, unii autori cred că ele s-ar datora alterațiilor vacuolare de la nivelul tubului proximal (10). Alții pun oligo-anuria după dextran pe seama obliterării lumenului tubular, bazîndu-se pe faptul că nefroza osmotică poate fi observată și în absența oliguriei și invers, o oligurie poate să se dezvolte fără nici un fel de vacuolizare concomitentă.

A mai fost incriminată hipervîscozitatea urinară, care este constantă după fiecare perfuzie de dextran. Ea ar determina o dilatare a tubilor pentru a permite scurgerea urinei. Se presupune că o turgescență a celulelor epiteliale ar putea compromite această dilatare. Totuși, nu se poate obține anurie experimentală printr-o simplă hi-

pervîscozitate urinară secundară unei deshidratări sau unei injecții de hormon antidiuretic.

Avînd în vedere posibilitatea apariției unei oligo-anurii, mai ales după întrebuințarea dextranului 40, trebuie arborată în toate circumstanțele o prudență pentru prevenirea acestui grav accident. Indicația dextranului 40 (Rhéomacrodex) în tratamentul șocului hipovolemic pare a fi cea mai discutabilă. Astfel, chiar dacă creșterea volemiei pe care o induce această substanță este foarte rapidă, ea nu este decît tranzitorie din cauza fugii dextranului 40. Mai mult decît atît, este aproape imprudent în aceste circumstanțe a se crește vîscozitatea urinară. Fournier și colaboratorii (14) cred că pentru restabilirea volemiei este de preferat dextranul 70, care trece foarte puțin prin filtrul glomerular. Întrebuințarea dextranului 40 poate fi numai complementară pentru a profita de proprietățile sale rheologice (11). În ceea ce privește întrebuințarea dextranului 40 în tratamentul ischemiilor acute sau cronice, simpla reducere a dozei zilnice (500 ml), și supraveghere hidro-electrolitică permanentă, este suficientă pentru evitarea unei diureze apoase (28).

Este necesară compensarea pierderilor urinare prin aport hidric adecvat. Un mijloc foarte sigur de a aprecia dacă hidratarea s-a făcut corect este măsurarea densității urinare. Cînd aceasta depășește cifra de 1065, atunci bolnavul trebuie rehidratat. Dacă aceasta nu este posibilă, se diminuă sau se sistează administrarea de dextran 40.

6. *TUBULONEFROZA OSMOTICĂ A CHELATORILOR* EDTA *ȘI* DTPA

Holland și colaboratorii au raportat pentru prima dată în 1953, existența unei vacuolizări a tubilor proximali la autopsia a doi bolnavi, care primiseră anterior EDTA (etilendiaminotetraacetat) pentru o hipercalcemie mielomatoasă într-un caz și metastazică într-altul. Acești autori nu au putut conchide atunci asupra rolului jucat de această substanță, întrucît insuficiența renală exista înainte de tratamentul cu EDTA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Aillet J., Legrain M., Nedey R., Pottemain M., Vourc'h C. :* Mem. Acad. Chir, 1963, 89, 469 ; 2. *Allen A. C. :* The kidney medical and surgical diseases. N. Y., 1951; 3. *Allen A. C. :* The kidney medical and surgical diseases., London, 1962 ; 4. *Atik M. :* Arch. Surg., 1967, 94, 664 ; 5. *Artison G., Wallenius G. :* Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1964, 16, 81 ; 6. *Aviram A., Pfar A., Czaczkes J. W., Ullmann T. O. :* Am. J. Med., 1967, 42, 648 ; 7. *Brewer D. B. :* J. Path. Bact., 1961, 81, 355 ; 8. *Coleman D., Buckell M. :* Anesthesia, 1964, 19, 507 ; 9. *Dalgaard O., Pedersen K. :* Renal biopsy. Ciba Found, Boston, 1961 ; 10. *Di Scala V., Mautner W., and cow :* Ann. intern. Med., 1965, 63, 767 ; 11. *Ericson J. L.:* cit. 1 ; 12. *Engberg A., Erikson J. L. :* J. Ultrastr. Res., 1968, 1, 45 ; 13. *Filastre J. P., Mignon F., Sraer J. D., Morel-Maroger L., Richet G. :* Pressméd., 1967, 25, 35 ; 14. *Fournier A., Watchi J. M., Reveillaud R. J. :* Presse med., 1969, 53, 1 987 ; 15. *Gelin L. E., Persson E., Zederfeldt B. :* Acta Chir. Scand., 1961, 122, 329 ; 16. *Gianelli S. jr., Ayres S., and cow. :* J. Surg Res,., 1965, 5, 404 ; 17. *Hamburger J., Halpern B., Mathé G. :* Arch., Sci. pysiol., 1950, 4, 253 ; 18. *Hamburger J., Halpern B., Funck-Brentano J.-L. :* Presse méd., 1954, 62, 972 ; 19. *Heptinstall R. :* Pathology of kidney. London, 1966 ; 20. *Helmholtz H. :* J. Pédiatr., 1933, 3, 144 ; 21. *James J., Ashworth C. T. :* Am. J. Path., 1961, 38, 515 ; 22. *Johnston E., Lundy J. and cow. :* 1953, Am. J., Surg., 85, 720 ; 23. *Janigan D., Santamaria A. :* Am. J. Path., 1961, 39, 175 ; 24. *Lamy H., Mayer A., Rathery F. :* J. Physiol., Path. Gen., 1906, 8, 624 ; 25. *Lindberg H., Wald M., Barken M. :* Arch. intern, Med., 1939, 63, 907 ; 26. *Lorthior J. jr., Mundeleer P. :* Rev. Agressologie, 1960, 1, 488 ; 27. *Matheson N., Harper D., and cow. :* Lancet, 1965, 1, 779 ; 28. *Mannsbach A., Latta H. :* Excerpta Med. Int. Con. Senes., 1960, 29, *Matheson N. A. :* Monograph. surg. sci, 1966, 3, 303 ; 30. *Morard J. C. :* Helv. med. Acta, 1956, 23, 215 ; 31. *Murisasco A., Mundeleer P.:* Rev. Agressologie, 1966, 7, 253 ; 32. *Mowry R., Millican R. :* Am. J. Path., 1953, 29, 523 ; 33. *Mannsbach A. B., Madden S. C., Lotte H. :* Lab. Invest., 1962, 11, 421 ; 34. *Powers S. F., Baba A., Hostinik W., Stein A. :* Surgery, 1964, 55, 15 ; 35. *Rigdon R. H., Cardwell E. S. :* Arch. intern. medicine, 1942, 69, 670 ; 36. *Sarre H., Knorr R.:* Klin Wschr., 1963, 41, 311 ; 37. *Shumaker H. B., Hawtof and cow. :* Surgery, 1964, 55, 687 ; 38. *Sogaard H. :* Comunicare personală, 1964 ; 39. *Trump B., Janigan D. T. :* Lab. Invest., 1962, 11, 395 ; 40. *Synder H., Carlisle B., Foster J. :* Am. J. Surg., 1966, 22, 9 ; 41. *Weissman G. :* New Engl. J. Med., 1965, 273, 1 084 ; 42. *Wilmer H. A. :* Amer. J. Physiol., 1944, 141, 431 ; 43. *Vickery A. L. :* Am. J. Path., 1956, 32, 161.

B. NEFROPATIILE TUBULARE CRONICE

I. TUBULONEFROZELE PRIN TEZAUROZE

1. RINICHIUL DIN MIELOM

Mielomul multiplu sau boala lui Kahler este o afecțiune malignă caracterizată prin proliferarea neoplazică a celulelor care asigură, în mod normal, sinteza gamaglobulinelor sau a imunoglobulinelor.

Grupul imunoglobulinelor cuprinde gamaglobulinele G și gamaglobulinele A. Se știe că molecula de gamaglobulină G este constituită din 2 perechi de lanțuri polipeptidice. Una dintre perechi și anume lanțul L (light) are o greutate moleculară de aproximativ 20.000 și determină comportarea antigenică a globulinei. Ea este probabil identică cu proteina Bence-Jones. Proliferarea neoplazică a plasmocitelor este aproape întotdeauna întovărășită de amiloidoză primitivă sau secundară. La formarea depunerilor tisulare (amiloide) participă în mod direct produși gamaglobulinici anormali de tip Bence-Jones (polipeptide L). Lanțul H (heavy) are o greutate moleculară de 55.000. Părțile sale componente specifice sînt cele care fac ca globulinele să aparțină tipurilor gama G, gama A sau macroglobulinelor. În sînge și uneori și în urină se găsește o proteină patologică (Bence-Jones). Tipul acestei proteine anormale diferă de la un bolnav la altul. Este remarcabil faptul că la un anumit bolnav cu mielom, el rămîne același, variind numai cantitativ (11).

Boala apare la vîrste mai înaintate și este de două ori mai frecventă la bărbați decît la femei. Din punct de vedere simptomatologic, afecțiunea se manifestă prin pierdere ponderală, astenie, pneumonie recidivantă, dureri osoase intense, persistente și agravate de mișcări. Se mai observă de asemenea creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, anemie și hipergamaglobulinemie. Măduva osoasă poate prezenta plaje de plasmocite cu nuclei mari și nucleoli (17) (18). Globulinele serice pot depăși 10 g%, iar curba electroforetică este caracterizată printr-o undă înaltă și ascuțită, în contrast cu undele gama largi observate în alte afecțiuni cu hiperglobulinemie. Se pot întîlni

crioglobuline (proteine serice care precipită la frig). Apare de asemenea retenție azotată, proteinurie și cilindrurie. În 40% din cazurile de mielom, se găsește în urină proteina Bence-Jones. În 90% din cazuri, radiologia pune în evidență leziuni osoase ce apar ca zone rotunde de osteoliză sau osteocondensare. Neoformarea osoasă este absentă ; se constată numai o osteoporoză difuză.

Hiperglobulinemia, în afară de mielomul multiplu, mai poate fi întîlnită în sarcoidoză, ciroză, lupusul eritematos diseminat, limfogranulomatoză inguinală și Kala-azar. În cele mai multe dintre aceste afecțiuni procesul patologic de bază este evident, plasmocitele sînt mature, iar electroforeza prezintă o curbă gamaglobulinică largă și nu cu vîrf ascuțit. În afară de paraplegia prin tumori medulare, hemoragii prin trombocitopenie sau prin alterarea mecanismului normal al coagulării, infecții recidivante etc., o complicație foarte gravă și frecvent întîlnită este insuficiența renală, fără hipertensiune sau hematurie, prin obstrucție tubulară renală.

Simptomatologie

Semnul clinic cel mai important și frecvent în 90% din cazuri, este *proteinuria* (5). În 85% din cazuri ea este superioară valorii de 1 g/24 ore ; în alte cazuri, ea este reprezentată doar de urme slabe. Acest fapt arată că diagnosticul de mielom nu trebuie îndepărtat numai pe baza absenței unei albuminurii (proteinurii) importante. Proteinuria poate fi și masivă și trecînd de valorile de 10—15 g/24 ore. În aceste cazuri, în care există o așa de importantă pierdere protidică, un fapt deosebit îl constituie absența obișnuită a unui sindrom nefrotic asociat. Acest fapt dovedește că proteina eliminată prin urină nu este o albumină, ci o globulină. Așadar, în mielom este vorba de o *globulinurie predominantă sau exclusivă*. Electroforeza pe hîrtie sau pe gel de amidon arată migrarea sa printr-o săgeată adîncă în zona globulinelor, iar imunoelectroforeza precizează că este vorba de IgG în 53% din cazuri și de IgA în 22% din cazuri. Celelalte clase de Ig sînt numai excepțional întîlnite (8).

După cum s-a mai spus, în unele cazuri nu se găsește în urină Ig patologică, ci numai o parte din aceasta (polipeptid L), *proteina Bence-Jones*. Această proteină se caracterizează prin termosolubilitatea ei, adică pe proprietatea ce o are, că după ce a precipitat între 40—60°, se solubilizează cînd temperatura ajunge la 100°C. Studiile chimice au arătat că este un lanț ușor al Ig : K sau L, după caz. Se întîlnește în 30—50% din bolnavii atinși de mielom. Proteina Bence-Jones nu se întîlnește numai în mielom, ci și în boala lui Waldenström (mai rar), precum și în gamapatia monoclonală benignă. În

mielom, proteinuria Bence-Jones poate fi găsită în două circumstanţe deosebite (5) : a) *ea poate coexista cu o imunoglobulină completă* (Ig), care poate fi găsită în urină şi (sau) în ser, în care caz, lanţul uşor izolat în urină este de acelaşi tip, K sau L, ca şi lanţul uşor de Ig sau, b) *ea poate fi prezentă singură în urină*, în timp ce în ser nu se întîlneşte nici un fel de Ig patologică. Aceste mieloame denumite de Hobbs (8) de tip Bence-Jones sînt foarte frecvente şi reprezintă 20% din totalitatea lor.

Cercetări recente efectuate de Suzuki şi colaboratorii (22) arată că existenţa acestui lanţ uşor izolat nu se datoreşte unei producţii mai crescute de lanţuri uşoare decît de lanţuri grele, nici unui defect de asamblare a acestor două tipuri de lanţuri, ci unei sinteze exclusive de lanţuri uşoare efectuată de către celula mielomatoasă.

Investigaţii privitoare la metabolismul lanţurilor uşoare de Ig (9) (14) (21) (26), arată că timpul de înjumătăţire a lor în organism după injectare intravenoasă este de circa 4 ore. Această dispariţie rapidă se datoreşte eliminării urinare (15%) şi metabolizării sale rapide. Se pare că rolul cel mai important în acest catabolism îl are parenchimul renal şi nu cel hepatic. Acest fapt se verifică prin aceea că timpul de înjumătăţire a proteinei Bence-Jones creşte în cursul insuficienţei renale, din cauza diminuării catabolismului său. Din cele expuse pînă în prezent, reiese că proteina Bence-Jones, filtrînd uşor prin glomerul, nu indică numaidecît o atingere renală organică atunci cînd este detectată în urină. Prezenţa proteinei Bence-Jones în ser nu poate fi decelată cînd funcţia renală este normală. Cînd funcţia renală diminuă, catabolismul scade şi valoarea serică creşte putîndu-se pune evidenţă mai uşor (27).

În mielom se observă şi alte proteinurii în afară de varietatea obişnuită (proteina patologică Ig sau lanţul uşor al Ig). Astfel, înafară de proteina Ig patologică şi uneori, chiar şi serine, se mai pot găsi : o β globulină, o fast α 2-globulină şi fast-albumină, aşa cum se întîlneşte şi în cursul unor tubulopatii cronice. În timp ce proteina Bence-Jones traduce de obicei, însă nu totdeauna, o proteinurie prerenală, celelalte două varietăţi traduc totdeauna existenţa unei nefropatii.

Proteinuria are un rol important în diagnosticarea mielomului multiplu, mai ales la indivizii trecuţi de 50 ani. Acest fapt poate fi prezent chiar şi în cazurile cînd nu se întîlnesc leziuni osoase sau modificări electroforetice.

În afară de proteinurie, un alt element important ce se întîlneşte în mielomul multiplu este *insuficienţa renală*. Ea este prezentă în 20—40% din cazuri şi nu se întovărăşeşte nici de edeme şi nici de hipertensiune. Hematurie microscopică, leucociturie şi infecţie urinară pot fi întîlnite însă destul de rar. Prognosticul insuficienţei renale este sever şi după Peto (cit. 1), 40—45% dintre bolnavii atinşi de mielom mor într-un interval de timp foarte scurt. Hobbs (8) arată că mieloamele de tip Bence-Jones au un prognostic mult mai sever decît mieloamele IgA şi IgG şi o evoluţie mai rapidă. Această constatare este un argument în favoarea rolului pe care l-ar juca proteina Bence-Jones în apariţia insuficienţei renale.

Complicaţiile renale ale mielomului multiplu succed, cel mai adesea, unei maladii cunoscute şi tratate sau pot fi chiar şi revelatorii ei. În practică, două tablouri diferite pot fi observate : *insuficienţa renală cronică* şi *insuficienţa renală acută*.

1° *INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ*

Precipitarea proteinelor Bence-Jones sub formă de agregate moleculare puţin solubile, apoi grămezi de proteine în ansele lui Henle, tubul distal şi tubul colector sînt factorii care determină apariţia leziunilor caracteristice ale rinichiului mielomatos. Încetinirea fluxului urinar prin tub, pH-ul acid şi importanta concentrare proteică sînt cauzele care facilitează precipitarea acestor globuline patologice (1) (2) (23). Lezionarea renală în mielomul multiplu nu are o traducere clinică precoce. În afară de proteinurie constantă şi importantă, nu se semnalează în mod obişnuit, nici hipertensiune arterială şi nici edeme. Sindromul urinar este reprezentat doar printr-o leucociturie ce depăşeşte 20.000 pe mmc. Azotemia este cuprinsă între 0,50—1,0 g‰. Există o diminuare a funcţiei renale, ce poate fi determinată prin testele de clearance (12).

Histopatologie. La examenul histologic, glomerulii apar normali, neprezentînd decît în unele cazuri modificări de tip nefropatie vasculară senilă (16). Se mai remarcă de asemenea o inflitraţie limfo-plasmocitară a interstiţiului şi infiltrate plasmocitare subcorticale. Cele mai însemnate modificări se observă la nivelul tubilor, care conţin numeroşi cilindri cu aspect foarte variat. Cei mai caracteristici sînt cilindrii denşi, de aparenţă cristalină, cu structură lamelară sau înfoliată. Ei pot fi observaţi în toate segmentele tubulare, inclusiv ansa lui Henle. Ei pot avea lungimi variate. La contactul lor, epiteliul tubular este aplatizat şi atrofic : celulele iau aspecte pseudo-sinciţiale sau plasmodiale. La microscopia optică, se observă că la nivelul glomerulului, singura modificare apare din partea celulelor epiteliale. Ele sînt mai voluminoase, antrenînd o reducere a spaţiului urinar, care este umplut parţial de un material granular, o dezvoltare importantă a reticulului endoplasmic şi a aparatului Golgi şi de incluziuni intracitoplasmatice de dimensiuni variabile. Pedicelele apar puţin modificate. Membrana bazală a anselor capi-

lare apare normală sau ușor îngroșată. Unii autori au relevat o îngroșare a laminei densa, iar alții au observat că membrana bazală este normală, însă în interiorul ei se află conținut un material osmiofil. În general, nu există modificări în ceea ce privește forma sau structura celulelor endoteliale și intercapilare. Unele celule intercapilare pot conține numeroase vacuole asociate cu un material cristaloid.

Țesutul interstițial renal nu prezintă modificări structurale importante. Totuși, se pot observa striuri îngroșate de material analog cu membrana bazală glomerulară, considerate a fi membrane îngroșate ale tubilor atrofici. Tubii proximali apar în general normali sau prezintă modificări aspecifice : zone de distrucție ale microvilozităților, umflarea mitocondriilor, prezența unor mici picături hialine intracitoplasmatice. Cilindrii prezenți în tubii distali, au o structură granuloasă, cu zone de densitate variată. La punctul lor de contact, celulele tubulare apar atrofiate, cu incluziuni lipidice și cu formațiuni mielinice ; mitocondrii lor sînt măriți de volum. Substratul insuficienței renale din mielomul multiplu este leziunea tubulară. Rolul tubulopatiei în determinarea deficienței funcționale renale este demonstrat prin prezența la nivelul tubilor a unui număr important de cilindri. Electivitatea acestora pentru tubul distal se datorează mecanismului de concentrare a urinei, care ar favoriza precipitarea substanțelor filtrate (15). O asemenea precipitare poate deveni mai accelerată în cursul deshidratării, așa cum se observă în unele insuficiențe renale acute, ce apar, mai ales după urografiile intravenoase.

2° *INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ*

a) *Insuficiența renală acută oligo-anurică,* după deshidratare, este foarte rar întîlnită în mielomul multiplu și pînă în 1969, Dérot și colaboratorii (4) observaseră, în toată literatura, doar 37 cazuri. Prima observație a lui Bartels (1954), survenise după o urografie intravenoasă la un bolnav cu mielom multiplu. Atunci s-a crezut că apariția insuficienței renale acute s-ar datora produsului de contrast. Observații ulterioare au demonstrat că acest fenomen este determinat de restricția hidrică la care sînt supuși bolnavii în cursul acestui examen. Alte circumstanțe de apariție a insuficienței renale acute la bolnavii cu mielom sînt determinate tot de deshidratări masive, cum ar fi diareele, vărsăturile, sindroamele infecțioase febrile etc. Insuficiența renală care se instalează are un caracter insidios însă rapid (24—48 ore). Evoluția este gravă din cauza anuriei persistente. Dacă bolnavul supraviețuiește acestei faze, prin aplicarea metodelor de epurație extra-renală, el rămîne cu funcție renală permanent diminuată.

Leziunile histopatologice sînt asemănătoare cu cele din rinichiul mielomatos cronic, în afară de o mărire considerabilă a rinichiului din cauza edemului interstițial. Leziunea dominantă este reprezentată de prezența cilindrilor tubulari caracteristici. La nivelul glomerulului nu se observă decît leziuni minime (4). Din punct de vedere fiziopatologic, ar fi vorba de o anurie determinată de obstrucția intratubulară cu cilindri mielomatoși. Deshidratarea ar fi factorul favorizant, care ar forma urini concentrate și acide realizînd condițiile optime pentru precipitarea proteinei Bence-Jones. Această explicație este criticabilă, deoarece imagini asemănătoare de cilindri intratubulari pot fi observate și în formele cronice de rinichi mielomatos, fără a se înregistra concomitent anurie. Prin analogie, se poate totuși admite această ipoteză a „dopului tubular", așa cum se întîmplă în anuriile după administrare de sulfamide, în cursul gutei, a mioglobinuriei paroxistice etc. S-ar putea admite (1) și rolul jucat de o eventuală reducere a filtrației glomerulare determinată de o hiperprotidemie, sau mai ales, de o hipervîscozitate a sîngelui (24) (10).

b) *Rinichiul hipercalcemic din mielom.* În formele cu intensă osteoliză din cursul bolii lui Kahler, se poate observa o hipercalcemie importantă ce depășește 160 mg/litru. Nefrocalcinoza secundară hipercalcemiei nu joacă un mare rol în apariția insuficienței renale. În schimb, hipercalcemia însăși produce perturbări funcționale ; din punct de vedere practic acestea se traduc prin deficit de concentrare a urinilor, poliurie pitresinorezistentă. Această poliurie poate antrena o stare de deshidratare, care majorează insuficiența renală cronică și favorizează accidentele de insuficiență renală care apar la acești bolnavi.

c) *Sindromul nefrotic din boala lui Kahler.* În mielomul multiplu, sindromul nefrotic apare cu totul excepțional. În acest caz, proteinuria este mică și pe lîngă Ig patologică, mai conține și o cantitate importantă de albumină. De fapt, sindroamele nefrotice din mielom traduc o glomerulonefroză amiloidică sau leziuni glomerulare de alt tip.

d) *Tubulopatiile cronice din maladia lui Kahler.* O serie de autori (20) (25) raportează asocierea sindromului Fanconi de existența concomitentă a unui mielom multiplu. Responsabilitatea mielomului în apariția lezionărilor tubulare este deja stabilită. Astăzi se crede că Ig patologică și mai precis, proteina Bence-Jones este cauza determinantă a acestor leziuni. În favoarea acestei ipoteze pledează descoperirea la toți bolnavii examinați, a unor leziuni specifice la nivelul celulelor tubului proximal. Experiențe in vitro arată de asemenea că proteina Bence-Jones diminuă foarte semnificativ, funcțiile tubulare.

Evoluție și prognostic

Mielomul multiplu este o afecțiune cu evoluție gravă și progresivă. Leziunile osoase, apariția durerilor mari și insuportabile, anemia, inanița și uremia conduc cu pași repezi bolnavul spre deces. Intervalul de timp între descoperirea bolii și moarte, oscilează între cîteva luni și mai mulți ani. Media de vîrstă este în cazurile obișnuite de 1,5—2 ani.

Tratament

În acest capitol nu se va vorbi despre metodele de tratament anti-neoplazice specifice mielomului, cum ar fi agenții alkilanți, care încearcă o prelungire a vieții acestor bolnavi, ci de terapeutica simptomatică ce poate ameliora suferința lor și în unele cazuri, prelungirea existenței lor (3).

Ameliorarea durerii, anemia, infecțiile, accidentele vasculare prin hipervîscozitate, hipercalcemia și insuficiența renală vor fi obiectivele urmărite de tratamentul simptomatic. În ceea ce privește evoluția leziunilor renale, tratamentul simptomatic și preventiv se referă la combaterea infecțiilor, a hipercalcemiei și a insuficienței renale.

Tratamentul antiinfecțios va fi efectuat prin administrare de antibiotice, ori de cîte ori apar semne de infecție și febră la un bolnav cu mielom multiplu. Se vor întrebuința mai ales : ampicilina și colistimetatul sodic. Hipercalcemia moderată poate fi controlată prin hidratare adecvată, reducere de aport calcic, activitate fizică. În unele cazuri, pot fi administrați glicocorticoizi (30—60 mg prednison/zi) atîta vreme cît există hipercalcemie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Bauters F. :* Lille Méd., 1971, XVI, 7, 996 ; 2. *Cauchie G., Kenis Y., Potvliege P. :* J. Urol. Néphr., 1962, 68, 41 ; 3.*Conn H. F. :* Current Therapy. W. B. Saunders Comp., 1969 ; 4. *Dérot M., Wajcner G., Petrover M. :* Presse Méd., 1969, 77, 43 ; 5. *Ganeval D. :* Vie Médicale, 1972, 13, 1, 1 549 ; 6. *Hamburger J., Richet G., Crosnier J., Antoine B., Ducrot H., Funck-Brentano J.-L., Méry J., de Montera H. :* Néphrologie. Flammarion édit., Paris, 1966 ; 7. *Heptinstall R. H. :* Pathology of the kidney. Boston, 1966 ; 8. *Hobbs J. R. :* Brit. J. Haemat., 1969, 16, 599 ; 9. *Jensen K. :* Scand. J. V. Clin. Lab. Invest., 1970, 25, 281 ; 10. *Kopp W. L., Beirne G. J., Burns R. O. :* Amer. J. Med., 1967, 43, 141 ; 11. *Kunkel H. G. :* Amer. J. Med., 1965, 39, 1 ; 12. *Lagrue G., Milliez P. :* Rev. Prat., 1966, 16, 3 978 ; 13. *Lindström F. D., Williams R. C., Swaim W. R., Freie E. F.:* J. Lab. Clin. Med., 1968, 71, 812 ; 14. *Miettinen T. A., Kekki M. :* Clin. Chim. Acta, 1967, 18, 495 ; 15.*Olmer M., Laffon J., Cotte G., Hebreard J. :* Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 1 393 ; 16. *Olmer M., Laffon J. :* Presse Méd., 1969, 77, 41 ; 17. *Osserman E. F. :* New Engl. J. Med., 1959, 261, 952 ; 18. *Osserman E. F. :* New Engl. J. Med., 1959, 261, 1 006 ; 19. *Osserman E. F., Takatsuki K. :* Medicine, 1963, 42, 357 ; 20. *Preuss H. G., Hammack W. J., Murdaugh H. V. :* Nephron, 1968, 5, 210 ; 21. *Solomon A., Waldmann T. A., Fahey J. L., McFarlane A. S. :* 1964, 43, 103. 22. *Suzuki I., Fakahashi M., Itoh S. :* J. Clin. Path, 1970, 23, 339 ; 23. *Vilde L. :* Sem. Hop. Paris, 1965, 32, 1952 ; 24. *Virella G. :* Brit. Med. J., 1971, 2, 322 ; 25.*Weiss F. R., Murdaugh H. V., Preuss H. G. :* Proc. Amer., Soc. Nephrol., 1969, 3, 73 ; 26. *Wochner R. D., Strober W., Waldmann T. A. :* J. Exp. Med., 1967, 126, 207 ; 27. *Zinneman H. H., Seal U. S. :* Arch. Intern. Med. (Chicago), 1969, 124, 77.

2. TUBULONEFROZA CHOLEMICĂ

Cu toate că afecțiunile individualizate de Richardière în 1890, sub denumirea de hepato-nefrite și care sînt determinate de leziuni concomitente hepatice și renale în urma acțiunii nocive a unor agenți toxici sau infecțioși, sînt bine cunoscute, totuși, lezionările renale produse sub acțiunea stărilor de hiperbilirubinemie, indiferent de natura lor, sînt mai puțin sau chiar deloc studiate.

De-abia în 1937, Lichtman și Sohoval (2) atrag atenția asupra implicațiilor renale ale hiperbilirubinemiilor, iar Monasterio în 1953, (3) izolează nosologic, sub denumirea de tubulonefroză cholemică lezionarea morfo-funcțională a rinichiului în cursul sindroamelor icterice. Acest autor atrage atenția asupra faptului că modificările histologice și funcționale ale rinichiului, care apar în cursul icterelor, nu depind decît în mică măsură de natura obstacolului în scurgerea fluxului biliar, ci de durata și de intensitatea hiperbilirubinemiei. După Monasterio, suportul histopatologic al modificărilor clinico-funcționale ar fi determinat de leziuni degenerative și regresive ale celulelor epiteliale renale, care pot îmbrăca aspectul de tumefacție tulbure, degenerare vacuolară și grăsoasă și uneori, chiar de necroză, așa cum se întîlnește în cazurile grave.

După Pasero (4), tabloul clinic și funcțional al tubulonefrozei cholemice ar fi caracterizat prin oligurie, hipostenurie, proteinurie, cilindrurie, scăderea uricemiei, scăderea reabsorbției tubulare

maxime de glucoză (TmG), filtrație glomerulară normală sau diminuată și creșterea raportului funcțional FPR/TmPAH.

Russu, Stanciu și Gioconda Dobrescu au cercetat incidența tubulonefrozei cholemice pe un lot de 47 bolnavi cu icter parenchimatos sau obstructiv, în care durata medie a stării icterice a fost de 31 de zile, cu oscilații extreme de 19—64 zile. La 72,3% din cazuri a fost găsită o proteinurie moderată de 0,5—1 g‰ și cilindrurie la 62%. Densitatea urinară a fost în medie de 1 017, iar proba de concentrare a lui Volhard a fost alterată în 89% din cazuri.

La 9 din cei 47 bolnavi filtrația glomerulară a fost normală, iar la restul, moderat scăzută, realizînd o medie de 87 ml/mn. Nu au putut fi observate diferențe între bolnavii cu icter hepatocelular sau obstructiv în ceea ce privește filtrația glomerulară. Fluxul plasmatic renal a fost normal la 11 bolnavi și moderat scăzut la restul indivizilor din lot. În 9 cazuri, excreția maximă a PAH-ului (TmPAH) a fost scăzută atingînd media de 47 mg/mm, cu variații extreme de 39—57 mg/mn. În toate cazurile, reabsorbția maximă de glucoză (TmG) a fost scăzută atingînd valoarea medie de 178 mg/mn, cu variații extreme de 150—310 mg/mn. La 6 dintre acești bolnavi, s-au găsit glicozurii moderate, în timp ce glicemiile erau normale. Raportul FPR/TmPAH a fost mult crescut în 5 cazuri și normal în 2 cazuri.

Studiul histopatologic a arătat următoarele : leziunile glomerulare sînt absente sau discrete, fiind de obicei reprezentate prin glomerulită edematoasă sau proliferativă. Cele mai intense leziuni se află la nivelul tubilor contorți proximali și distali, care apar dilatați, cu distrofie granulo-vacuolară, uneori chiar necroze parcelare tubulare. Citoplasma conține granule cu pigment biliar, care uneori sînt atît de abundente încît acopăr chiar și nucleul. În lumenul tubilor se observă cilindri, care pot fi granuloși, hialini sau biliari. Aceiași cilindri se observă și în lumenul tubilor din zona medulară a rinichiului.

În ceea ce privește etio-patogenia modificărilor histopatologice și funcționale determinate de icterul choluric, nici pînă astăzi nu există păreri unitare. Sînt incriminați atît pigmenții biliari cît și sărurile biliare. Unii autori ca Stewart și Cantarow (2) cred că există o relație strînsă între modificările histopatologice de la nivelul sistemului tubular al nefronului și sărurile biliare.

Avînd în vedere că în afecțiunele hepatice neînsoțite de icter cum ar fi de exemplu unele hepatite cronice, cirozele etc., la nivelul rinichiului se întîlnesc îndeosebi perturbări funcționale determinate mai mult de modificări circulatorii decît morfologice, ne permitem să credem că factorii declanșatori ai suferinței renale în bolile însoțite de icter choluric, se datoresc în cea mai mare parte, dacă nu exclusiv, creșterii peste valorile normale a pigmenților și sărurilor biliare. Eventualele leziuni histologice renale prezentate de bolnavii cu ciroza ficatului neînsoțită de icter, sînt interpretate de unii autori (1) că nu sînt specifice și sînt dependente de vîrsta relativ înaintată a bolnavilor și de tulburările de irigație a parenchimului renal.

Faptul că la bolnavii din lotul studiat nu s-au observat diferența în ceea ce privește intensitatea tulburărilor renale funcționale și a leziunilor histopatologice între cele două grupe de icter (prin hepatită și obstructiv), ne îndrituiește să credem că în procesul de suferință renală iau parte activă atît sărurile cît și pigmenții biliari. Independența gradului de lezionare funcțională și structurală renală față de intensitatea insuficienței hepatice și dependența acestora de durata și valoarea hiperbilirubinemiei, atestă că influență decisivă în declanșarea bolii se datorează, aproape în mod exclusiv, numai secreției biliare, adică acizilor și pigmenților biliari.

Deși tabloul clinic al suferinței rinichiului în bolile însoțite de icter nu poate fi totdeauna individualizat din cauza prezenței simptomelor funcționale și mai ales, leziunile renale specifice permit izolarea ca entitate nosologică a acestui proces morbid, așa cum a fost făcută de către Monasterio.

Lezionarea primordială și prevalentă a epiteliului tubular probabil prin depunere și acțiune toxică a sărurilor și pigmenților biliari, obligă includerea acestui gen de lezionare renală în grupa tubulopatiilor prin tezaurozã. Acest tip de lezionare se deosebește de cea întîlnită în cursul insuficiențelor hepatice și în deosebi a cirozelor, deoarece la acestea din urmă, procesul histopatologic caracteristic se localizează electiv la nivelul glomerulului, a interstițiului și a sistemului vascular, îmbrăcînd mai ales forma de glomeruloscleroză.

Posibilitatea lezionării rinichiului în cursul hiperbilirubinemiilor, implică luarea tuturor mijloacelor profilactice pentru împiedecarea apariției unei tubulonefroze cholemice, care, alături de grava suferință determinată de deversarea bilei în sînge, ar putea și mai mult înrăutăți starea generală a bolnavului punîndu-i în joc chiar existența.

3. TUBULONEFROZA DIN MALADIA LUI VON GIERKE

Glicogenoza de tip 1, forma hepato-renală a fost mai întâi descrisă clinic în 1928 de către van Creveld şi anatomopatologic în 1929 de von Gierke. Este o afecţiune rară, congenitală ce se caracterizează printr-o hepatomegalie secundară unei acumulări a glicogenului în ficat şi rinichi.

Anatomie patologică

Ficatul este mărit ca volum şi celulele hepatice sînt destinse de acumularea de glicogen. Se observă de asemenea şi un proces cirotic al ficatului. Depozite de glicogen mai pot fi întîlnite atît la nivelul fibrelor miocardice cît şi în tubii contorţi renali.

Etiologie

Afecţiunea este congenitală şi se datoreşte unui deficit a enzimei glucozo-6-fosfatază, care transformă glicogenul (inutilizabil) în glucoză (utilizabilă). După Cori, se pot deosebi astăzi şapte tipuri de glicogenoză. Este foarte probabil că la baza fiecărui tip se află o mutaţie genetică specială, care se moşteneşte autosomal-recesiv. Diferenţierea precisă a diferitelor tipuri de glicogenoză se poate face numai pe bază chimică, fie pe sîngele total, pe leucocite, pe eritrocite, fie eventual pe material bioptic muscular, hepatic sau renal.

Deficitul de glucozo-6-foasfatază se traduce printr-o hipoglicemie importantă şi o tendinţă a individului respectiv la acido-cetoză.

Simptomatologie

Boala se manifestă de obicei în copilărie, printr-o întîrziere în creştere şi o hepatomegalie fără splenomegalie. În unele cazuri poate fi observată o insuficienţă cardiacă şi numai în mod excepţional, crize de hipoglicemie. Există o tendinţă crescută la infecţii intercurente. La sugar, afecţiunea ia un aspect generalizat, cu cardiomegalie şi moartea survine în primele săptămîni sau luni. Examenele

de laborator arată o glicemie à jeun scăzută, absenţa unei reacţii hiperglicemice după injecţie de adrenalină, o colesterolemie crescută şi deseori, acetonurie. Puncţia biopsie a ficatului confirmă diagnosticul. Glicemia nu este modificată prin testul adrenalinei sau a glucagonului. Tezaurizarea glicogenică la nivelul rinichilor poate determina o tulburare a funcţiei tubului proximal, adică glicozurie, hiperaminoacidurie, hiperfosfaturie cu hipofosfatemie consecutivă şi rahitism. Alte complicaţii rare sînt diateza hemoragică, guta, exantemele cutanate şi adenoamele hepatice.

Prognostic

Dacă moartea nu survine în primele luni sau ani de viaţă, simptomele se atenuează treptat permiţînd supravieţuirea individului afectat.

Tratament

Tratamentul constă din regim bogat în hidraţi de carbon şi sărac în grăsimi. Se recomandă prînzuri repetate pentru a diminua hipoglicemia. Se pot utiliza de asemenea şi glicocorticoizii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Dimitriu C. C., Beroniade V.* : Nefrologie. Edit. Medicală Buc., 1963 ; 2. *Duncan G.* : Bolile metabolismului. Edit. Medicală Bucureşti, 1966 ; 3. *Fanconi G., Wallgren A.* : Manual de pediatrie. Edit. Medicală Buc., 1965 ; 4. *Fattorusso G., Ritter O.* : Vademecum clinique. Masson C-i, Paris, 1963 ; 5. *Schück O.* : Nephrologie für den praktischen Arzt. VEB Verlag. Volk und Gesundheit, Berlin, 1968.

4. RINICHIUL LEUCEMIC

Leucemiile ca şi disglobulinemiile maligne pot determina leziuni renale, care au fost de multă vreme semnalate şi descrise. Manifestările renale din cursul leucemiilor pot fi cauzate de patru mecanisme principale (2) : *infiltraţia specifică a parenchimului renal de către celulele maligne, accidente metabolice datorate hiperuricemiei, complicaţii infecţioase* şi *complicaţii hemoragice.*

a) *RINICHIUL DIN CURSUL LEUCEMIILOR ACUTE.* În cursul leucemiilor acute, atingerile renale se întîlnesc în 50—60% din cazuri

(3). Din punct de vedere clinic se constată la palpare, prezența unei hipertrofii renale ; rinichiul este mărit de volum, moale și nedureros. Nu se observă tulburări urinare și nici modificări funcționale renale.

Urografia intravenoasă, atunci cînd ea se efectuează, arată în cele mai multe cazuri, rinichi măriți de volum, de formă asimetrică și neregulată, cu dezorganizarea cavităților pielocaliceale. Din punct de vedere anatomo-patologic, se observă la examenul macroscopic o mărime de volum a ambilor rinichi. Aceștia sînt moi și albicioși, prezentînd pe suprafața lor pete echimotice, care pe secțiune, apar mai albicioase și sînt în contrast cu aspectul congestiv al piramidelor. Infiltrația leucoblastică este densă și situată în interstițiu de-a lungul traveelor perivasculare. Parenchimul renal este numai împins de aceste infiltrații. Leziunele vasculare se caracterizează printr-o acumulare în lumenul lor de celule leucemice, care pot determina apariția unor tromboze. (Fig. 47).

În *leucemia limfoidă și mieloidă cronică,* infiltrațiile renale specifice sînt excepționale. Atunci cînd ele se întîlnesc, au aceeași topografie ca și cele din leucemiile acute, avînd la început, o infiltrație nodulară și mai tîrziu, în faza terminală, un caracter difuz.

b) *ACCIDENTELE DATORITĂ HIPERURICEMIEI.* Complicațiile renale datorite hiperuricemiei din hemopatiile maligne se produc în urma modului accelerat de desfășurare a sintezei și degradării acizilor nucleici leucocitari și leucolizei induse de diferiți agenți terapeutici (10) (12). În practică, 2 circumstanțe diferite trebuiesc luate în considerație : pe de-o parte, manifestările cronice ale litiazei uratice, iar pe de altă parte, accidentele brutale de tip insuficiență renală acută anurică, observate în cursul leucemiilor acute din timpul primelor zile ale tratamentului.

— *Litiaza uratică* se întîlnește frecvent în cursul leucozelor cronice (limfoleucoza cronică, mieloleucoza cronică, precum și alte sindroame mieloproliferative). După Clay (3) această afecțiune se observă la 5% din decedații prin leucemie cronică, iar după Gutman (7), numai la 0,7%. Aspectul histopatologic este asemănător cu cel din litiaza urică comună. Aceste complicații pot fi întrucîtva prevenite prin cure de diureză forțată, alcalinizare urinară și chiar inhibitorii sintezei acidului uric.

— *Nefropatia acută hiperuricemică.* Precipitarea brutală și masivă de acid uric la nivelul tubilor urinari este capabilă să determine apariția unei insuficiențe renale acute. Aceasta este întîlnită mai ales în formele hiperleucocitare sau tumorale a leucemiilor acute, în momentul cînd se începe administrarea unui tratament specific mielotoxic susceptibil de a induce o leucopenie brutală în cîteva

zile. Acest fenomen este observat după administrare de rubidomicină, alcaloizii de merișor (pervenche). În afară de aceste circumstanțe, insuficiența renală la un leucemic cronic mai poate fi declanșată de către deshidratările masive (diarei, vărsături, transpirații etc.). (8) (11) (13) (16) (17). Din punct de vedere clinic, aceste nefropatii se manifestă ca o insuficiență renală acută cu oligo-anurie. În general, primele simptome apar în primele ore sau zile după începerea tratamentului. Timpul de apariție este cu atît mai scurt cu cît proliferarea celulară malignă este mai intensă și cu cît tratamentul leucopeniant este mai activ. Semnele clinice specifice suferinței renale sînt : durerile lombare, grețurile, vărsăturile, oligo-anuria și hematuria. În faza de stare, care se instalează după cîteva zile de la debut, apare o anurie patentă. Numai rareori diureza este conservată.

Din punct de vedere biologic, afecțiunea se caracterizează prin hiperuricemie majoră, de multe ori, superioară valorii de 180 mg/litru, hiperazotemie, hipercreatininemie, acidoză și hiperkaliemie (liză celulară masivă). Întotdeauna pH-ul urinar este acid, oscilînd între 4—5. Una dintre caracteristicile fundamentale ale nefropatiei hiperuricemice este evoluția ei rapid regresivă sub tratament. Acest fapt se datorește originei sale obstructive renale (17).

Patogeneza insuficienței renale acute din leucemie este destul de clară. Ea se datorește precipitării uratice în toate segmentele tubului urinifer în urma lizei celulare masive și posibilităților limitate de eliminare de către rinichi. Cînd liza celulară este moderată, acidul uric precipită preferențial în tubul distal și tubul colector, unde aciditatea și concentrarea urinară sînt maxime. Tratamentul curativ al acestei forme de insuficiență renală este în funcție de stadiul evolutiv al atingerii renale și de importanța dezordinilor biologice. În formele de debut și în cele cu diureză conservată, este posibil de sperat la o evoluție favorabilă chiar fără aplicarea metodelor de epurație extrarenală. În această fază, tratamentul medical se reduce la provocarea unei diureze abundente prin manitol și aport hidric și prin alcalinizare cu bicarbonat de sodiu a urinelor (1). În cazurile în care reluarea diurezei nu este importantă și rapidă, este necesară aplicarea mijloacelor de epurație extra-renală. Se pare că dializa peritoneală ar avea cele mai multe șanse de succes (5) (6) (17). Ea poate expune bolnavii la hemoragii din cauza trombocitopeniilor deja prezente.

Ca și în disglobulinemii, tratamentul nefropatiilor acute hiperuricemice este esențialmente preventiv. El trebuie aplicat mai ales în formele de leucemie acută hiperleucocitare (1). În leucemiile acute limfoblastice tratamentul se va începe prin administrare de prednison și numai ulterior vor fi introduse antileucemicele majore cum

ar fi vincristina sau rubidomycine. Cîteodată, înainte de aplicarea acestui tratament, este necesară instituirea unei exsanguinotransfuzii. Pentru favorizarea eliminării cristalilor de urați, se va institui o cură de diureză prin aport hidric per os sau în perfuzii intravenoase de ser glucozat și ser bicarbonatat, spre a obține o diureză de 1,5—2 litri urină în 24 ore. Înainte cu cel puțin 3 zile de instituirea unui tratament cu chimioterapice antileucemice, se pot administra cîte 10 mg/kilocorp/zi de Allopurinol. Acest medicament produce în mai puțin de 72 ore, o scădere a hiperuricemiei și o creștere a precursorilor atoxici ai acidului uric : xantina și hipoxantina (2). Această medicație trebuie oprită din momentul cînd leucocitele ating valori subnormale (4) (9).

c) *COMPLICAȚII INFECȚIOASE*

Clay și colaboratorii (3) găsesc la 1/3 dintre bolnavii cu leucemie acută și cronică autopsiați, prezența unei nefrite interstițiale. Apariția nefritei interstițiale pare a fi favorizată de către neutropenie, litiază urică, carență imunitară și corticoterapie. Depistarea precoce a suprainfecțiilor urinare și cura lor imediată printr-o antibioterapie bactericidă permit a se reduce frecvența acestui tip de atingere renală.

Neutropeniile din leucemiile acute favorizează septicemiile prin enterobacterii (Klebsiella, E. Coli, Pseudomonas aeruginosa). Ele apar mai frecvent în fazele de aplazie mieloidă post-terapeutică (rubidomicină) și în timpul perioadelor terminale cînd reprezintă prima cauză de mortalitate. Aceste septicemii determină apariția insuficienței renale acute prin șoc endotoxinic. Din cauza imposibilității de a se aplica la bolnavii leucemici cu insuficiență renală acută mijloacele de epurație extra-renală, apariția acestei stări este extrem de gravă și duce în cîteva zile la exitus.

d) *COMPLICAȚII HEMORAGICE.* Hematuriile sînt foarte frecvente în cursul leucemiilor acute atît în cursul puseurilor evolutive cît și în faza de aplazie mieloidă post-terapeutică. Aceste hematurii se datoresc trombopeniilor și sînt numai rareori asociate cu altă tulburare a hemostazei, cum ar fi un sindrom de defibrinație prin fibrinoliză sau coagulopatie de consum (în leucemiile acute cu promielocite). Cel mai frecvent, aceste hematurii survin în cadrul unui sindrom hemoragic cutaneo-mucos generalizat. Acest accident se tratează prin administrare de glicocorticoizi (pentru protecție vasculară) și transfuzii cu concentrate plachetare. Au un prognostic sever deoarece prevestesc o altă hemoragie viscerală gravă, digestivă sau cerebro-meningee.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Barry, K. G., Hunter R., Davis. T., Crosby W. :* Arch. Int. Med., 1964, 111, 452 ; 2. *Bauters F. :* Lille Méd., 1971, 7, 996 ; 3. *Clay A., Dupont A., Demaille A., Adenis L. :* Lille Med., 1962, 7, 308 ; 4. *De conti R. C., Calabresi P. :* New Engl. J. Med., 1966, 274, 481 ; 5. *Duke M. :* Am. J. Med. Sc., 1963, 245, 426 ; 6. *Firmat J., Vanamee P., Klauber L., Krakoff J., Randall H. :* Cancer, 1960, 13, 276 ; 7. *Gutman A. B. :* Amer. J. Med., 1968, 5, 767 ; 8. *Herrington R. T., Fallon H. J. :* New Engl. J. Med., 1962, 266, 934 ; 9. *Krakoff J., Murphy L. :* Pediatrics 1968, 14, 52 ; 10. *Lynch E. C. :* Arch. Int. Med., 1962, 109, 639 ; 11. *Mirouze J., Vallat G., Mion C., Izarn P., Jullien G. :* J. Urol. Néphr., 1970, 76, 367 ; 12. *Paillard F., Verger D., Leroux-Robert C. :* Rev. Prat. Paris, 1969, 19, 3759 ; 13. *Riesselbach R. :* Am. J. Med. 1964, 37, 872 ; 14. *Richet G. et coll. :* Ann. Med. Int., 1969, 120, 657.

II. TUBULODISPLAZIILE

1. DIABETUL RENAL GLICOZURIC

(Diabetul renal glucidic ; glicozuria normoglicemică ; glicozuria renală familială).

Sub termenul de diabet renal glicozuric se înțelege o stare morbidă caracterizată printr-o glicozurie constantă sau intermitentă în absența hiperglicemiei, în care suferința renală nu este determinată de intervenția factorilor infecțioși, toxici, nervoși sau endocrini. Afecțiunea se datorește incapacității tubilor renali de a reabsorbi glucoza în cantități adecvate.

Boala este rară întîlnindu-se în proporție de 1—2% din totalul glicozuriilor. (17). Ea poate fi decelată întîmplător la orice individ în stare de sănătate aparent normală, cu ocazia examenelor de control în serie sau la militari. Afecțiunea poate fi întîlnită la orice vîrstă. Se citează în literatură prezența ei chiar la vîrsta de 8 luni (4). Este distribuită egal la ambele sexe. Pare a fi ereditară și modul de transmisie îmbracă un caracter dominant, depinzînd de un singur factor (8). Căsătoria între doi glicozurici poate accentua această particularitate în descendența lor. Afecțiunea poate fi solitară sau se poate asocia cu alte malformații congenitale și într-o proporție de 66% din cazuri, cu alte manifestări de insuficiență tubulară proximală, cum ar fi hiperfosfaturia, hiperaminoaciduria sau hipercalciuria (3). Corelația diabetului renal glicozuric cu diabetul zaharat negată altădată, începe a fi readmisă în prezent de unii autori (3).

Anatomie-patologică

Substratul morfologic al diabetului renal glicozuric nu este încă bine cunoscut. Pînă în 1938, cînd Monasterio descrie aspectele histopatologice ale afecțiunii (10), literatura medicală nu menționa nici o alterare bine definită la nivelul rinichiului bolnavilor cu diabet glicozuric renal. Cercetările lui Monasterio (10) (11) arată existența unei dilatații a tubilor contorți, care apar acoperiți de un epiteliu turtit interesînd zone de dimensiuni variabile, însă localizate cel mai des în zona corticală. Nefiind vorba de un proces inflamator sau degenerativ, Monasterio consideră acest aspect histopatologic ca o malformație dezvoltată în cursul ontogenezei de tip displazic și hipoplazic (modificări morfologice ale sistemului tubular renal și hipoplazie epitelială tubulară). Biazotti, Patalano și Mancini (1) confirmă descrierea histopatologică a lui Monasterio, cu singura deosebire că ei găsesc localizate leziunile la nivelul tubului distal. Reubi nu infirmă cercetările lui Monasterio, însă crede c-ar exista glicozurii renale și fără leziuni morfologice decelabile. Desigur, afirmă autorul de mai sus, un diabet renal se poate complica cu orice nefropatie. În cele mai multe cazuri, leziunile noi nu pot modifica deloc tulburarea metabolică inițială și cu atît mai mult glicozuria.

Patogeneză

În explicarea glicozuriei din diabetul renal se înfruntă două teorii : *teoria anatomică* și *teoria enzimatică*.

Teoria anatomică se sprijină pe observațiile lui Monasterio și consideră că afecțiunea este determinată de nefronodisplazia tubulară, cu scăderea TmG. Punctul slab al acestei teorii este acela că ea nu poate suficient explica de ce nu se produc concomitent și tulburări în reabsorbția aminoacizilor și fosfatului, care în mod normal are loc la nivelul tubului proximal. Teoria enzimatică consideră că glicozuria diabetului renal ar fi consecința unei tulburări a mecanismului de transport tubular al glucozei. Ea se bazează pe faptul că în afară de Monasterio și autorii sud-americani (1) nu au fost găsite leziuni specifice tubulare la bolnavii cu diabet renal glicozuric. După cum se știe, transportul tubular al glucozei este un proces activ de natură enzimatică, ce poate fi anulat numai de unele toxice celulare cum ar fi floridzina și influențat de insulină, care diminuă pragul renal al reabsorbției de glucide. Limitarea capacității de reabsorbție tubulară de glucoză (TmG) se datorește diminuării sistemului enzimatic specific. În mecanismul de transport

tubular a glucozei, un rol important îl joacă glucozo-6-fosfataza. În diabetul renal se pare că sistemul constituțional enzimatic de transport tubular este redus la nivelul fiecărui nefron. Astfel stînd lucrurile, se produce o scădere a pragului de reabsorbție a glucozei, care în mod normal este de aproximativ 1,8 g‰, și glicozuria apare chiar și la bolnavii la care nu se decelează hiperglicemie. Cînd scăderea pragului este importantă, glicozuria se manifestă permanent ; în cazurile moderate, glicozuria are caracter intermitent apărînd numai după prînzuri bogate în hidrați de carbon.

Fiziopatologie

Tehnica clearance-urilor renale permite decelarea a două tipuri de diabet renal. În primul tip (tipul A) atît pragul de apariție a glicozuriei cît și TmG sînt coborîte. În tipul al doilea (tipul B), pragul de apariție a glicozuriei este scăzut însă TmG este normal. Această diferențiere iese în evidență mai bine în cursul probelor de titrare. Astfel, dacă se crește progresiv glicemia, la primul tip (A) cantitatea de glucoză reabsorbită atinge repede un plafon pe care nu-l mai poate depăși, în timp ce al doilea tip (B), cantitățile reabsorbite nu încetinesc de a crește odată cu supraîncărcarea, atingînd în final, valori normale (2) (13) (14) (7).

Primul tip de diabet renal se datorește cu probabilitate incapacității parțiale tubulare de a reabsorbi glucoza. Govaerts și Lambert (5) cred că anomalia ar fi determinată de faptul că celulele nu ar dispune decît de o cantitate redusă din unul din elementele care intervin în fosforilarea glucozei : hexokinaza, cofermenții indispensabili și acidul adenil-trifosforic. În tipul al doilea de diabet renal (tipul B) ar exista o mare dispersiune a activității glomerulo-tubulare. Prin probele de titrare după tehnica Smith (16), se obțin o serie de curbe care sugerează existența concomitentă a două feluri de nefroni. Se demonstrează astfel, că rinichiul este constituit din două feluri de nefroni : unii care reabsorb mai puțin și alții, mai mult decît media normală. Reiese astfel că capacitatea totală de reabsorbție este normală, însă datorită faptului că unii nefroni sînt deja saturați la o glicemie joasă, se produce o fugă urinară precoce de glucoză. Ar fi vorba în aceste cazuri de o inegalitate funcțională determinată de o repartiție inegală a activității enzimatice sau de unele diferențe organice determinate de faptul că unii tubi sînt mai scurți decît alții, sau că prezintă modificări structurale.

O problemă mult controversată este acea a relației dintre diabetul renal și cel pancreatic. Înainte vreme, aceste două afecțiuni erau considerate a fi stadii deosebite ale aceleiași stări morbide.

Astfel, diabetul renal reprezenta pentru unii autori prodromul diabetului zaharat, iar orice glicozurie renală ca un diabet adevărat în devenire. Cercetările lui Hjaerne (8) au demonstrat însă că aceste două afecțiuni se diferențiază și în ceea ce privește modul de transmitere ereditară, întrucît glicozuria renală are un mod de transmitere dominant, în timp ce diabetul zaharat se transmite recesiv.

Simptomatologie

Simptomatologia acestei afecțiuni este foarte săracă și constă dintr-o glicozurie, în prezența unei glicemii normale sau ușor scăzute. Glicozuria reprezintă elementul simptomatologic esențial. Ea este permanentă, relativ moderată, puțin importantă (10—30 g/zi) și variabilă în cursul zilei. Este independentă de aportul glucidic alimentar, dar poate apare și post-prandial (6). Glicemia este normală sau ușor scăzută, iar proba hiperglicemiei provocate nu arată niciodată o săgeată hiperglicemică mai mare de 1,70‰. Uneori, din cauza unei pierderi importante de glucoză prin urină, pot apare semne clinice de hipoglicemie (cefalee, oboseală, transpirații, senzație de gol în epigastru). Aceste cazuri sînt foarte rare și se observă mai ales acolo unde TmG este foarte scăzut, adică exclusiv în tipul A. Aceste simptome pot apare de asemenea, și în cursul unui tratament intempestiv sau inadecvat cum ar fi aplicarea unui regim alimentar sau a insulinei. S-au descris cazuri în care hipoglicemia apare în crize paroxistice (18). Glicozuria poate determina la unii bolnavi apariția unei poliurii, polidipsii sau polifagii care imită diabetul zaharat. Sedimentul urinar este normal ; sînt absente proteinuria și hiperazotemia. Probele funcționale renale sînt normale în afara testului Govaerts (6), care pune în evidență diminuarea Tmg și TG.

Forme clinice

Pe baza valorilor TmG, după cum s-a mai spus, diabetul renal se împarte în următoarele tipuri :

a) *Diabetul renal adevărat sau tipul A,* cu transmisie ereditară dominantă, glicemie normală și scăderea valorilor TmG și TG (pragul maxim și minim al reabsorbției de glucoză-Govaerts), datorită insuficienței constituționale a sistemului enzimatic tubular specific,

b) *Pseudodiabetul renal sau tipul B,* care prezintă un TmG scăzut, dar valori normale ale TG, datorită unor alterări displazice ale unor tubi renali,

c) *Tipul C de diabet renal,* care se caracterizează printr-o epuizare progresivă a TmG în cursul probei de încărcare cu glucoză, și

d) *Tipul D de diabet renal,* caracterizat prin curbe plate în cursul probei de hiperglicemie provocată după administrare orală de glucoză, din cauza asocierii și a unei tulburări în ceea ce privește absorbția intestinală de glucoză.

Diagnostic

Diagnosticul de diabet renal glicozuric se bazează pe anamneză (anchetă familială), pe identificarea unei glicozurii în prezența unei glicemii normale, pe studiul curbei de toleranță la glucide (normală) pe măsurarea cu ajutorul clearance-urilor renale a scăderii valorilor pragului minim și maxim al transportului tubular renal de glucoză și pe excluderea diabetului zaharat, a tubulopatiilor cronice și a altor nefropatii organice cu glicozurii simptomatice simple sau asociate cu alte anomalii ale reabsorbției și secreției tubulare.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu diferite meliturii (galactozurii), cu diabetul fosfoglucidic (prin determinarea fosforului seric și urinar și examene radiologice), cu sindromul Toni-Fanconi-Debré, cu glicozuria-aminoaciduria familială (cromatografic), glicozuria Wilson, glicozuriile normoglicemice secundare. Se va face diagnosticul diferențial cu alcaptonuria (substanțe reductoare neglucidice) și cu pseudodiabetul renal (pe baza lipsei caracterului familial, a antecedentelor hipertensive, a tulburărilor renale de tip nefroscleroză și cu TmG normal) și pe baza unei glicozurii mai redusă decît cea din diabetul renal adevărat.

Evoluție

Diabetul renal glicozuric are o evoluție lentă, iar prognosticul este favorabil. În unele cazuri, glicozuria poate dispare ca urmare a creșterii progresive a pragului renal.

La unii bolnavi, diabetul renal adevărat se însoțește de o scădere progresivă a toleranței la glucide, care în ultimă instanță duce la instalarea diabetului zaharat. În aceste circumstanțe, se pune întrebarea dacă a fost la început vorba de un diabet zaharat latent și nu de unul renal. Existența unor atare forme, obligă la prudența de a nu afirma diabetul renal înainte de doi ani de urmărire atentă (15).

Tratament

Tratamentul patogenic ar trebui să urmărească două obiective : creșterea reabsorbției tubulare de glucoză sau diminuarea glicemiei.

Pînă în prezent, nici un medicament nu şi-a dovedit capacitatea de a creşte reabsorbţia tubulară de glucoză. Toate încercările efectuate cu lactoflavina, glutationul, acetatul de desoxicorticosteron, etc., s-au dovedit a fi negative. În atare situaţie, singura măsură în stare să compenseze pierderile urinare de glucoză este prescrierea unui regim alimentar bogat în hidraţi de carbon. Sînt contraindicate sulfamidele hipoglicemiante şi insulina. Se recomandă tratament cu glicocorticoizi, care înafară de creşterea glicemiei à jeun şi normalizarea curbelor de hiperglicemie provocată, ar avea un efect favorabil asupra sistemelor enzimatice tubulare şi din alte părţi ale organismului, care iau parte la metabolismul glucidic (12).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Biasotti A., Patalano A., Mancini O.* (citat 9) ; 2. *Corcoran A. C. :* Cleveland Clin. Quart. 1948, 15, 186 ; 3. *Deuil R., Lagrue G., Pigney F. :* XX Congr. franc. Méd., 1961. Masson C-ie ; 4. *Dimitriu C. C., Beroniade V. :* Nefrologie. Edit. Med. Buc. 1963 ; 5. *Govaerts P., Lambert P. :* Acta clin. Belg., 1949, 4, 341 ; 6. *Govaerts P. :* Brit. Med. J., 1952, 1, 175 ; 7. *Hamburger J., Barbizet J. :* Bull. Soc. méd. hôp. Paris, 1948, 64, 900 ; 8. *Hjaerne J. :* Acta med. Scand., 1927, 67, 422 ; 9. *Monasterio G. :* Schweiz. med. Wschr. 1954, 84, 631 ; 10. *Monasterio G. :* Klin. Wschr., 1939, 538 ; 11. *Monasterio G. :* Il policlinico, 1953, 60, 873 ; 12. *Petrescu M., Stănescu S., Beroniade V., Suţianu A. :* Med. Int. Buc., 1957, 8, 1222 ; 13. *Reubi F. :* Helv. med. Acta, 1951, 18, 69 ; 14. *Reubi F. :* Hel. med. Acta, 1950, 17, 493 ; 15. *Reinwein H. :* în Lehrbuch der inneren Medizin. G. Thieme, Stuttgart, 1957 ; 16. *Smith H. W. :* Lectures on the kidney., 1943 ; 17. *Taggart J. V. :* Amer. J. Med., 1956, 20, 443 ; *Vainfeld M., Nechita E. :* Pagini Med. 1945, 3–4, 76.

2. DIABETUL SALIN RENAL
(Nefrita care pierde sare ; salt-losing nephritis ; diabetus salinus)

La baza permeabilităţii patologice a filtrului renal pentru clorura de sodiu stau trei mecanisme diferite (4) : a) *creşterea secreţiei de hormon natriuretic* (natriu-diuretic), întîlnită mai ales în sindromul adrenogenital cu diabet salin ; b) *reducerea producţiei de aldosteron*, cu scăderea pragului renal pentru sodiu, care facilitează trecerea ionului în urină chiar în prezenţa unui deficit salin ; c) *tulburarea capacităţii de reabsorbţie a tubilor*, de cele mai multe ori atrofiaţi, în

cazul nefropatiilor cronice (scleroză renală). În aceste circumstanţe, chiar dacă sarea lipseşte din alimentaţie, ea se elimină totuşi în continuare prin urină, determinînd diferite deficite saline extrem de grave. Această stare se întîlneşte mai ales în piurii şi în unele nefrite.

Cele trei mecanisme patogenice de mai sus pot determina două aspecte clinice deosebite : a) aşa-numitul *„low-salt syndrome“* şi b) *„salt-losing nephritis“* sau diabetul salin.

Este cunoscut faptul că în majoritatea nefropatiilor sclerozante cronice, oricare ar fi originea lor, se întîlneşte o poliurie, care este compensată de ingestia crescută de lichide şi de reducerea eliminărilor de sodiu. Dacă aportul lichidian compensator este suficient şi pierderile urinare de sodiu sînt moderate, nu se produc modificări importante ale osmolarităţii sanguine sau a valorilor extracelulare. În aceste circumstanţe, deshidratarea nu apare decît dacă lichidele ingerate sînt limitate de prescripţii medicale sau circumstanţe exterioare. Hiponatremia (hipotonia plasmatică) apare numai cînd regimul este sărac în clorură de sodiu sau cînd se administrează diuretice mercuriale sau saluretice. Atunci apare sindromul descris de Schroeder în 1949 sub denumirea cunoscută de „low-salt syndrome“ (9). Spre deosebire de cele de mai sus, în unele pielonefrite cronice, eliminarea de sodiu este foarte crescută datorită unor perturbări morfologice sau funcţionale ce au loc la nivelul tubului renal. Ele determină apariţia unui sindrom clinico-biologic cunoscut sub denumirea de „salt-losing nephritis“ sau „diabetes salinus“ (5) (6) (8).

Tabloul clinic al acestui sindrom îmbracă aspectul sindromului lui Addison (eliminare exagerată de sodiu, de clor şi de apă şi moderată de uree şi de potasiu). În urma perturbărilor de mai sus, se observă o hiponatremie (hipotonie plasmatică), o acidoză, o hiperazotemie şi foarte rar, chiar hiperkaliemie. Se deosebesc două forme clinice de diabet salin :

a) *UN SINDROM DE DIABET SALIN RENAL IZOLAT* (cunoscut şi sub denumirea de pseudohipoadrenocorticism, pseudohipoaldosteronism sau insensibilitate tubulară faţă de aldosteron), care apare în primele zile sau săptămîni după naştere, mai frecvent la băieţi decît la fetiţe, şi care este considerat a fi o tubulopatie congenitală simplă cu transmisie după tipul autosomal recesiv. Debutul afecţiunii se manifestă prin tulburări digestive (greţuri, vărsături, anorexie) neinfluenţate de tratament şi oprirea creşterii ponderale a copilului. După săptămîni sau luni de la debut, sugarul este adinamic, febril, diaretic, tegumentele sînt palide, pielea este flască, nasul ascuţit şi hipotrofic. Din punct de vedere biologic, el prezintă o hiponatremie importantă (sub 125 mEq/l), hipocloremie, hipocalcemie şi o creştere moderată a natriuriei. Acest tablou umoral per-

mite diferențierea sindromului de alte afecțiuni, care pot îmbrăca o simptomatologie similară (tulburări digestive acute cu deshidratare, stenoză pilorică, diabet insipid, hipertermie etc.). Tabloul clinico-umoral de mai sus se întîlnește în fazele de decompensare ale afecțiunii. În fazele de acalmie, decelarea sindromului este posibilă prin efectuarea unor probe specifice. Astfel, restricția moderată de sare (regim hiposodat) determină după 3—4 zile, o hiponatremie, hiperpotasemie și o reducere a natriurezei sub 20 mEq/l. Trebuie arborată suficientă prudență din cauza existenței pericolului de colaps hipovolemic în cursul acestei probe. În scopul diagnosticării afecțiunii se practică și testul administrării de DOCA. În condițiile unui regim de restricție salină severă, proba este considerată pozitivă cînd natriureza scade rapid sub 20 mEq/l. Cînd se administrează o oarecare cantitate de sodiu, ea devine pozitivă după cîteva zile de la începerea probei (la indivizii normali). (1).

În unele cazuri sînt necesare și alte determinări pentru demonstrarea originii renale a diabetului salin. Astfel, valorile scăzute ale spațiului de difuziune a sodiului și a volemiei diferențiază sindromul de diabet salin izolat de hiponatremia prin diluție. De asemenea, o hipersecreție bazală de aldosteron și de renină, care crește în condiții de restricție salină și se normalizează după încărcare cu sare, pune diagnosticul de diabet salin renal izolat. Determinările biochimice arată o creștere moderată a ureei și o scădere a filtrației glomerulare și a capacității de concentrare în faza hiponatremică. Ele se corectează după ce deshidratarea și depleția sodică dispar.

La *examenul histologic,* rinichiul apare morfologic normal, în afară de o hiperplazie a aparatului juxta-glomerular.

Diagnosticul diferențial se face în primul rînd cu *hipoaldosteronismul* (în care există absență de 18-hidroxilază sau 18-dehidrogenază) și cu *hipoaldosteronismul din hipoplazia bilaterală a suprarenalelor* sau insuficiența suprarenală. În prima afecțiune (hipoaldosteronism familial cronic, insuficiență suprarenală reversibilă Jandon, sindromul pierderii reversibile de sare) debutul este precoce și evoluția favorabilă. Se întîlnește la nou-născut, manifestîndu-se ca maladia lui Addison, cu singura deosebire că nu prezintă hiperpigmentare și hipoglicemie. Afecțiunea este ereditară cu transmisie autosomală recesivă. Se datorește unei tulburări a etapei finale a sintezei aldosteronului (transformarea 18-CH-corticosteronului sub acțiunea 18-dehidrogenazei). Simptomatologia dispare după administrare de acetat de desoxicorticosteron (DOCA) și sare.

Evoluția sindromului este relativ bună și se caracterizează prin reversibilitate completă. Astfel, după administrare de 3—5 g sare, tulburările digestive dispar, modificările biologice se normalizează, iar

copilul crește în greutate. Cam la vîrsta de 3—5 ani, după administrare de sare, sindromul se stabilizează spontan.

b) *UN SINDROM DE DIABET SALIN RENAL MAI COMPLEX DE TIP „SALT-LOSING NEPHRITIS" SAU NEFRITA CARE PIERDE SARE.* Acest sindrom întîlnit la adulți se asociază pielonefritelor cronice într-o proporție destul de ridicată (50%). Se prezintă mai întîi ca o deshidratare. Tegumentele au o turgescență slabă și o coloratie palidă-pămîntie. Bolnavii se plîng de anorexie, cefalee, oboseală. Sînt apatici, adinamici, deprimați și adesea vomită ; tensiunea arterială este variabilă. La semnele clinice de mai sus se adaugă și cele ale pielonefritei respective în care nu lipsește niciodată poliuria. Deseori, bolnavii prezintă o cefalee rebelă la tratament. Sindromul umoral este reprezentat de hiponatremie, azotemie și uneori, acidoză. Hiperkaliemia nu apare decît rareori. Clearance-ul inulinei este scăzut în timp ce clearance-ul Na este foarte crescut.

Diagnosticul pozitiv este relativ ușor și este sugerat în toate circumstanțele în care o pielonefrită cronică se însoțește de insuficiență renală și de semne de deshidratare și în pofida unei anorexii sau vărsături, prezintă o diureză abundentă. Dacă la toate acestea se adaugă concomitent o hiponatremie, diagnosticul devine mai sigur. În caz că natremia este normală, trebuie de presupus o poliurie banală, iar dacă este crescută, un pseudodiabet insipid. Sindromul de salt-losing nephritis poate fi confirmat și ex juvantibus, prin administrarea unor cantități adecvate de clorură de sodiu care ameliorează considerabil starea generală, scad azotemia și nu determină apariția edemelor.

Nefrita care pierde sare trebuie diferențiată și de maladia lui Addison, care după cum se știe, prezintă hipotensiune, hiperkaliemie, pigmentație cutanată marcată, scăderea 17-cetosteroizilor, proba hiperglicemiei provocate patologică și testul la ACTH patologic. Ea mai trebuie diferențiată și de alte tubulopatii, deoarece de multe ori, ea prezintă tulburări funcționale tubulare, ca diminuarea amoniogenezei, rezistența la pitresină etc., care sînt prezente și în unele suferințe ale tubilor.

Patogeneza bolii nu este încă precizată. Se pare că datorită unor leziuni morfologice tubulare, epiteliile respective nu mai răspund funcțional la mineralo-corticoizii endogeni. Din această cauză, pentru a compensa insuficiența tubulară respectivă, se produce o hiperproducție de hormoni (hiperaldosteronism secundar) (7) (8) (10). La rîndul lor, tulburările umorale determinate de hipernatrurie (diminuarea volumelor extracelulare) provoacă o diminuare în plus a funcțiilor renale (a filtrației glomerulare și a fluxului sanguin renal)

și în consecință, creșterea ureei sanguine. N-ar fi de fapt decît o nefropatie funcțională, ca și în maladia lui Addison. În această din urmă afecțiune, nefropatia funcțională se grefează pe un rinichi sănătos ; în nefrita cu pierdere salină afecțiunea agravează o insuficiență renală preexistentă (Reubi).

Tratament. În primul rînd se va trata boala de bază (pielonefrita cronică) prin administrare de antibiotice. În scopul compensării pierderilor de sare se vor recomanda cantități mari de clorură de sodiu (10—20 g pe zi). Sub acțiunea clorurii de sodiu se produce, în afară de normalizarea hiponatremiei, o reducere a ureei sanguine. Această reducere este determinată de creșterea filtrației glomerulare și a fluxului sanguin renal. Doza terapeutică de clorură de sodiu trebuie adaptată după fiecare caz în parte. În cazurile moderate este suficient doar regimul normal sărat. Aportul de sare nu trebuie să întreacă necesitățile zilnice, deoarece poate determina hipertensiune arterială, edeme și cefalee. Administrarea de hormoni corticosuprarenali s-a dovedit a fi inutilă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Costică I. I.* : Bolile renale bilaterale. Edit. Medicală Buc. 1972 ; 2. *Darmady E., Griffits W., Spencer H.* : Lancet, 1955, 1, 378 ; 3. *Debré R., Royer P., Lestradet H.* : Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 235 ; 4. *Fanconi G., Wallgren A.* : Manual de pediatrie. Edit. Med. Buc., 1965 ; 5. *Entiknap J. B.* : Lancet, 1952, 11, 458 ; 6. *Ericson E., Svanborg A.* : Acta med. Scand., 1956, 153, 283 ; 7. *Luetscher J. A., Curtis R. H.* : J. Clin. Invest. 1955, 34, 951 ; 8. *Sawyer W. H., Solez C.* : New Engl. J. Med., 1949, 240, 210 ; 9. *Schroeder H. A.* : J.A.M.A., 1949, 141, 117 ; 10 *Thorn G. W., Renold A. E., Froesch E. R., Crabbé J.* : Helv. med. Acta, 1956, 334.

3. FRUCTOZURIA ESENȚIALĂ

Fructozuria esențială este un viciu congenital al metabolismului, datorit probabil unei insuficiențe a enzimei fructokinaza, care determină apariția unor concentrații ridicate de fructoză în sînge și excreția de fructoză în urină. Face parte din grupul tulburărilor metabolice însoțite de meliturie. După cum se știe, glucoza este singurul zaharid care se reabsoarbe 100% în condiții normale, la nivelul rinichiului. Valoarea maximă a transportului tubular (TmG) este de aproximativ 320 mg/mn, ceea ce înseamnă că glicozuria se produce abia la o hiperglicemie nefiziologică de peste 250 mg%. Fructoza se reabsoarbe doar într-o cantitate foarte redusă. Celelalte mono și dizaharide trec integral în urină, în caz că trec prin peretele intestinal și sînt insuficient metabolizate de ficat. Valoarea Tm pentru ele este zero (1) (3) (4). Cea mai frecventă meliturie întîlnită în practica clinică este reprezentată de diabetul zaharat. Trebuie deosebită fructozuria benignă de fructozuria din intoleranța pentru fructoză a lui Froesch și Prader (4) (2).

FRUCTOZA BENIGNĂ este o afecțiune rară (1 la 130 000), care se datorește unei insuficiențe a fructokinazei, ce realizează fosforilarea fructozei în fructoză-l-fosfat. Din cauza acestei deficiențe, fructoza resorbită la nivelul intestinului nu poate pătrunde în celula hepatică și metabolizată mai departe. Fructoza se acumulează în sînge și trece în urină fără a produce efecte nocive. În această formă de fructozurie nu există nici un fel de manifestări clinice. Dacă regimul conține totuși cantități mari de alimente bogate în fructoză și sucroză, o mare parte din glucidele alimentare pot să se piardă. Afecțiunea nu necesită nici un fel de tratament. În cazul *intoleranței la fructoză*, care este o afecțiune autosomal-recesivă, după consumul unor alimente bogate în fructoză sau zaharoză, apar imediat vărsături, tulburări de cunoștință, transpirații profuze și o stare de epuizare totală. A doua zi dela ingestie se instalează proteinurie și un icter moderat. Boala este determinată de un deficit de fruct-aldolază. În celulele hepatice se acumulează cantități mari de fructoză-l-fosfat, care fixează în mod prelungit fosfatul (fapt verificat prin proba de încărcare cu fructoză, care explică scăderea fosfatului seric) și inhibă fosfoglicomutaza, astfel că nu poate fi eliberată din glicogen, glucoza. Fenomenele clinice s-ar produce probabil în urma hipoglicemiei respective (3).

4. PENTOZURIA

Pentozuria este un viciu metabolic congenital întîlnit destul de rar (1—50 000), determinat de lipsa de xiluloză-reductază, care duce la excreția de pentoze în urină și pozitivitatea testului pentru evidențierea corpilor reductori în urină. Datorită lipsei xilulozo-reductazei se produce un bloc enzimatic în oxidarea acidului glicuronic. Boala se întîlnește mai ales la evrei și se transmite autosomal recesiv. De obicei, nu produce tulburări clinice. În unele cazuri, bolnavii pot prezenta tulburări psihice. În urină, se constată prezența 1-xilulozei în cantitate de 1—4 g‰, care este constantă și neinfluențată de regim. Este benignă, asimptomatică și nu necesită nici un fel de tratament (1) (2) (3).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Bozian R. C., Touster P.* : Nature, 1959, 184, 463 ; 2. *Brainerd H., Sheldon Margen, Chatton M.* : Elemente practice de diagnostic și tratament. Edit. Medicală Buc. 1967 ; 3. *Fanconi G., Wallgren A.* : Manual de Pediatrie. Edit. Medicală Buc. 1965 ; 4. *Leuzner A. R.* : Ann. Int. Med., 1956, 45, 702 ; 5. *Froesch E. R., Prader J.* : Amer. J. Med., 1963, 34, 151.

6. CISTINURIA FAMILIALĂ

Cistinuria familială este o tulburare congenitală, ereditară cu mod de transmitere recesiv, ce se caracterizează printr-un deficit a reabsorbției tubulare de cistină și de alți acizi aminați (lizină, arginină, ornitină), care sînt eliminați prin urină. Este cea mai veche insuficiență tubulară disociată, de natură congenitală, cunoscută. Nu este o afecțiune rară, deoarece se întîlnește cu o frecvență de 1—2‰ (12) (31). Frecvența litiazei cistinice este însă mai redusă și ea nu reprezintă decît 1,3% din totalul litiazelor renale. Se întîlnește la toate vîrstele și nu are vreo preferință în ceea ce privește sexul.

Patogenie

Infirmînd concepțiile metabolice emise de Brand și colaboratorii, potrivit cărora boala ar fi determinată de un bloc metabolic în transformarea cistinei către sulfații organici, Dent și colaboratorii (12) (13) emit concepția unei anomalii constituționale a mecanismului de reabsorbție tubulară a cistinei, lizinei, argininei și ornitinei. După cum se știe, mecanismul de transport transtubular a acestor 4 acizi aminați este comun. Cercetări recente demonstrează că această aminoacidurie este renală, deoarece concentrațiile sanguine ale aminoacizilor respectivi sînt normale sau chiar scăzute. De altfel, clearance-ul cistinei poate fi de peste 30 de ori mai mare decît normalul, devenind egal cu filtrația glomerulară. Același fenomen se observă și în ceea ce privește lizina. Spre deosebire de ceea ce se observă în aminoaciduria din maladia lui Wilson (degenerescența hepato-lenticulară), reabsorbția tubulară de lizină nu crește în raport cu cantitatea filtrată. Acest fapt demonstrează că este vorba de o disfuncție tubulară difuză, analoagă cu cea care stă la baza tipului A de diabet renal. În afara complicațiilor, rinichiul acestor bolnavi este din punct de vedere morfologic normal.

Simptomatologie

Afecțiunea poate rămîne asimptomatică atîta vreme cît nu se formează calculi urinari. Din momentul formării lor, ea se manifestă cu simptomele specifice litiazei renale : dureri lombare surde, colici nefretice. Examenul radiologic este deseori negativ întrucît calculii de cistină nu sînt opaci la razele x. Vizibili sînt numai calculii micști cistino-calcici. Avînd în vedere că urina este acidă, calculii de cistină au tendință mai redusă de a se infecta decît litiaza renală banală. Totuși, din momentul apariției unei staze urinare și tendință la hidronefroză, există pericolul permanent al unei infecții întovărășită de toată simptomatologia caracteristică. Examenul urinii proaspete și acide pune în evidență, după centrifugare, cristalii de cistină, care sînt mici și plați, incolori și hexagonali. Trebuie de subliniat că cristaluria cistinică este intermitentă, ceea ce impune repetarea examenului microscopic al sedimentului urinar. Cînd examenul sedimentului urinar este neconcludent se recurge la reacțiile chimice ale lui Brand-Meyer sau a lui Sullivan.

Reacția lui Brand-Meyer constă din amestecarea a 3—5 ml urină cu 2 ml din soluția 5% de cianură de sodiu. După ce se lasă cîteva minute, se adaugă amestecului, cîteva picături dintr-o soluție proaspătă de nitroprusiat de sodiu. În prezența cistinei, apare o culoare purpurie determinată de reacția nitroprusiatului cu grupul sulfhidril al cisteinei ieșite din descompunerea cistinei prin cianură.

Pentru dozarea cantitativă este de preferat metoda lui Sullivan și Hess, care utilizează β-naftochinona-sulfonat de sodiu. Probele pot fi completate prin metode cromatografice și electroforeza acizilor aminați din urină. Ele arată excreția crescută a cistinei și a celorlalți trei acizi aminați. Prin metodele de mai sus, se întîlnesc eliminări de cistină în cantități de 0,5—1 g/zi. Lizina se elimină de obicei în cantități duble, iar arginina și ornitina în cantități egale cu jumătate din cantitatea de cistină.

Cercetările din ultima vreme ajung la concluzia că există 3 tipuri de cistinurii, distincte din punct de vedere genetic. Ele se datoresc existenței a trei gene „mutante", care determină ca bolnavii să fie reprezentați de dubli heterozigoți pentru fiecare genă. *Tipul 1 cu heterozigoți normali corespunde cistinuriei recesive clasice. Tipul 3 cu heterozigoți excretînd cantități exagerate de cistină și lizină* reprezintă *fenotipul incomplet recesiv. Tipul 2* nu are nici un fel de legătură cu nici una din formele clinice ale afecțiunii.

Din punct de vedere practic, se deosebesc două forme clinice principale, cu transmisii genetice diferite : a) *cistinuria boală*, care se însoțește de nefropatie (litiaza cistinică) și b)*cistinuria asimpto-*

matică, care se manifestă numai prin prezența unei excreții urinare moderate de cistină, insuficientă cantitativ pentru a produce o litiază cistinică.

Evoluție și prognostic

Cistinuria durează toată viața. În absența litiazei ea nu produce nici un fel de tulburare. Prognosticul este legat de existența litiazei și a repercursiunilor ei asupra funcției renale. Din cauza recidivelor frecvente, sînt necesare intervenții chirurgicale repetate. Complicațiile litiazei cistinice, ca pielonefrită, hidronefroză și nefrocalcinoză, conduc la leziuni renale ireversibile, care facilitează apariția unei insuficiențe renale.

Diagnostic

Evidențierea cistinei în cantități anormale în urină, permite punerea *diagnosticului pozitiv* de cistinurie. *Diagnosticul diferențial* se face cu celelalte litiaze. Diferențierea de cistinoză se face pe baza tabloului clinic și prin depozitările tisulare de cistină, precum și prin existența unor tubulopatii complexe cu glucofosfatoaminacidurie, în care eliminările de cistină sînt reduse. Rareori o cistinurie se poate asocia cu o cistinoză.

Tratament

O cistinurie asimptomatică și nelitiazică poate fi depistată numai întîmplător sau în urma unor examene în serie. Din momentul apariției litiazei, singurul tratament care se impune este intervenția chirurgicală. În scopul prevenirii litiazei cistinice, atît înainte de intervenția chirurgicală, cît și după aceea, se impune aplicarea unui tratament medical, care are de scop împiedicarea formării de calculi în căile urinare. Acest lucru se realizează prin reducerea aportului alimentar de acizi aminați sulfurați, scăderea excreției urinare de cistină solubilă și creșterea diurezei, precum și legarea acesteia sub formă de disulfați cu proprietăți fizice diferite.

a) *DIMINUAREA EXCREȚIEI DE CISTINĂ* printr-un regim hipoproteic se realizează de obicei cu multă dificultate, mai ales în perioada de creștere cînd nu este permisă o scădere prea mare a aportului de substanțe plastice. Se reduc din alimentație ouăle, carnea și brînzeturile.

b) *CREȘTEREA SOLUBILITĂȚII CISTINEI PRIN ALCALINIZAREA URINEI* constituie tratamentul de bază al cistinuriei. Menținerea unui pH urinar mai mare de 7 se poate realiza prin administrare de bicarbonat de Na în doze de 1—2 g de 4—6 ori pe zi sau a citratului de sodiu (în aceeași posologie). Alcalinizarea urinei mai poate fi obținută și printr-o dietă bogată în legume și fructe. Trebuie de subliniat că un pH prea crescut poate determina precipitarea fosfaților de calciu. Solubilitatea cistinei se poate obține și printr-o diureză de minimum 2—3 litri pe zi prin administrare fragmentată în 7—8 prize de 300—400 ml apă, ziua și noaptea.

c) *ELIMINAREA DE CISTINĂ* poate fi favorabil influențată prin administrare de penicilamină (D-penicilamina) în doze de 1—2 g/zi. Această substanță, ea însăși un bisulfit favorizează eliminarea de cistină întrucît formează cu aceasta un bisulfit mixt de penicilamină și cisteină de 50 ori mai solubil decît cistina. Toxicitatea penicilaminei și costul ridicat îi limitează folosirea ei în toate cazurile de cistinurie.

6. GLICINURIA FAMILIALĂ
(Glicinuria ereditară simplă ; glicinuria)

Este o tubulopatie ereditară rară, cu transmisie dominantă ce apare la copii de sex feminin, și se manifestă prin existența unei glicinurii (cuprinse între 758—1200 mg/zi— față de 113—218 mg/zi la normali), a unei litiaze urinare recidivante și a unei glicinemii în limite fiziologice.

Afecțiunea a fost descrisă în 1757 de către Vries și colaboratorii (14) la 4 membri ai aceleiași familii, din care 3 sufereau de litiază renală.

Boala este asimptomatică și nu afectează dezvoltarea individului respectiv, atîta vreme cît nu apare nefrolitiaza.

În afară de eliminarea sporită a glicinei (glicocol-acid amino-acetic) prin urină, nu se observă alți acizi aminați în exces. Nu există de asemenea nici glicozurie și nici fosfaturie. În cursul aminoaciduriilor generalizate, pot fi puse în evidență cantități variabile de glicină, de exemplu în sindromul Fanconi și în maladia lui Wilson. Numai glicinuria familială se caracterizează prin eliminare excesivă și exclusivă de glicină prin urină. Încărcările cu glicină sînt urmate de fuga acestui aminoacid prin urină. Calculii din glicinurie conțin numai 0,5% glicină, restul oxalați. Aceasta demonstrează că glicina excesivă de la nivelul tubilor suferă o metabolizare în oxalat, care este mai puțin solubil și care, în ultimă instanță, favorizează apariția litiazei.

Boala nu are tratament, iar regimul hipoproteic nu influenţează cu nimic glicinuria.

7. BOALA LUI HARTNUP

În 1756, Baron şi colaboratorii (1) au descris o afecţiune caracterizată printr-un eritem cutanat pelagroid, un tablou neurologic particular dominat de o ataxie cerebeloasă temporară, aminoacidurie renală permanentă (indican, acid indol-acetic) şi alte caractere biochimice bizare. Ei au numit-o boala lui Hartnup, după numele familiei în care au găsit boala.

Afecţiunea este relativ rară şi se transmite printr-o genă autosomală recesivă. Nu s-a descris pînă în prezent, nici o anomalie metabolică printre părinţii indivizilor bolnavi.

Patogenie

Indivizii atinşi de boala lui Hartnup prezintă permanent o aminoacidurie importantă care este de origine renală. Deoarece cercetările efectuate pînă în prezent nu decelează anomalii ale funcţiei tubilor renali, s-a sugerat că boala ar fi cauzată de un deficit în transportul triptofanului prin celulele jejunului şi a tubilor renali proximali.

În 1960, Milne şi colaboratorii (50) au încercat să lămurească acest mecanism întreprinzînd o serie de cercetări interesante. Ei au arătat că dacă bolnavii atinşi de această afecţiune ingerau mult triptofan, absorbţia acestui aminoacid era întîrziată. În timp ce în fecalele indivizilor normali nu exista triptofan decelabil, la indivizii cu boala lui Hartnup, s-au putut găsi cantităţi considerabile de acest aminoacid. Aceştia excretau mai puţin acid indolic după ingerare de DL-triptofan, decît după o doză egală de L-aminoacid, iar în scaun se găseau cantităţi crescute de triptofan. De asemenea, după ingerarea de L-triptofan, bolnavii prezentau o excreţie redusă de chinurenină, în comparaţie cu indivizii normali. Alte cercetări au dus la concluzia că în aceste circumstanţe ar exista o metabolizare insuficientă a triptofanului în formilchinurenină, datorită unui deficit de triptofan-hidrolază, în timp ce hidroliza consecutivă a formilchinureninei de către formilază ar fi perfect normală (28).

Anomalia de mai sus, duce la rîndul ei la convertirea unei cantităţi sporite de triptofan în acid indolacetic şi în indol-acetil- glutamină.

Cele de mai sus pot explica, cel puţin în parte, simptomatologia bolii. Astfel, sindromul pelagroid ar putea fi atribuit lipsei conversiunii triptofanului în chiniurenină, ceea ce duce la formarea unei cantităţi scăzute de nicotinamidă, iar ataxia cerebeloasă şi tulburările psihice sînt determinate de intoxicaţia sistemului nervos de creşterea acizilor indolici.

Simptomatologie

Semnele clinice ale bolii constau din leziuni cutanate sub formă de exantem solzos, care cuprind suprafeţele descoperite ale corpului şi au un aspect identic cu cel din pelagra clasică. Se mai poate observa de asemenea o ataxie cerebeloasă gravă, însă reversibilă, care tinde să apară atunci cînd exantemul cutanat este în faza cea mai acută. Bolnavii au un mers nesigur, cu baza de susţinere lărgită, nistagmus şi diplopie. Pot fi observate de asemenea diferite tulburări psihice (labilitate emoţională, delir, halucinaţii). Aceste manifestări clinice tind să retrocedeze cu vîrsta.

Valorile plasmatice ale aminoacizilor sînt normale, însă clearance-urile lor sînt mult crescute. Cu excepţia deficitului de reabsorbţie a aminoacizilor, nu există alte anomalii renale. Tulburarea de transport tubular al aminoacizilor la nivelul tubilor renali, pare a fi secundară acestei tulburări metabolice. N-ar fi excluse şi relaţii inverse.

Tratament

Tratamentul constă din alcalinizarea urinei prin administrare de bicarbonat de sodiu (10—20 g pe zi) în scopul de a creşte excreţia acizilor indolici şi a micşora ataxia cerebeloasă ce supără cel mai mult bolnavul.

8. GLICOZURIA FAMILIALĂ CU AMINO-ACIDURIE (Sindromul Luder-Sheldon ; glicoaminoaciduria familială)

Este un sindrom ereditar şi familial, foarte vecin cu diabetul renal, care se manifestă printr-o glicozurie constantă şi importantă (20—40‰) şi o hiperaminoacidurie globală de tip renal (39) (47). Se crede că glicozuria-glicinuria lui Käser (41) n-ar reprezenta decît o variantă a sindromului Luder-Sheldon sau a glicinuriei simple.

Afecţiunea are caracter familial cu transmisie dominantă. În afară de eliminările de glucoză şi de aminoacizi prin urină, ea nu pre-

zintă nici un fel de tulburare renală, de creştere, sau scheletală, iar eliminările fosfocalcice sînt normale. Filtraţia glomerulară şi fluxul sanguin renal sînt de asemenea normale. Observaţiile clinice mai îndelungate demonstrează că afecţiunea nu poate fi detaşată de grupul formelor incomplete ale sindromului Toni-Debré-Fanconi (8), întrucît există posibilitatea unei alterări progresive a funcţiilor renale.

Boala are caracter benign. Nu beneficiază de nici un fel de tratament.

9. RAHITISMUL EREDITAR HIPOFOSFATEMIC VITAMINOREZISTENT

(Diabetul renal fosfaturic ; rahitismul vitamino-rezistent)

Este un sindrom clinic caracterizat printr-o tulburare de reabsorbţie a fosfatului anorganic la nivelul tubilor renali, determinată de un mecanism patogenic incomplet cunoscut, care se manifestă simptomatologic prin osteomalacie sau rahitism vitaminorezistent întovărăşit de hipofosfatemie. Această afecţiune cu caracter dominant apare atît la copil cît şi la adult, fiind mai frecvent întîlnită la sexul feminin.

Majoritatea autorilor consideră că sindromul se datoreşte unui defect intrinsec al celulelor tubulare, care priveşte funcţia de reabsorbţie a fosfatului din filtratul glomerular. Park opinează pentru un defect în utilizarea vitaminei D, bazîndu-se pe faptul că testele de încărcare cu fosfor arată un răspuns esenţialmente normal al mecanismului reabsorbtiv, la fel ca şi testele de reabsorbţie tubulară după injectarea de gluconat de calciu. Absorbţia vitaminei D nu pare a fi tulburată, deoarece nivelele vitaminei din plasmă sînt normale. În schimb, spre deosebire de ceea ce se observă la normali, administrarea de vitamina D nu determină o creştere semnificativă a transportului calciului prin peretele intestinal şi nici nu măreşte pragul renal al excreţiei fosfaţilor (22).

Boala debutează între 1—5 ani prin oboseală, dureri osoase şi întîrzierea mersului, cu sau fără hipotonie musculară. Deformaţiile scheletului se aseamănă cu cele din rahitism şi predomină la nivelul rahisului şi a membrelor inferioare. Se pot observa apariţia unor fracturi multiple spontane sau provocate, nodozităţi ale extremităţilor diafizare, mătănii costale, deformaţii claviculare, frunte olimpiană, lărgirea bazei nasului, craniostenoză precoce, genu varum sau valgum, coxa vara, lordoză sau cifoscolioză etc. Radiologia evidenţiază o tramă osoasă laxă, nuclei epifizari cu aspect şters, deformări în cupă şi neregularităţi ale conturului metafizelor, anomalii ale bazinului şi vertebrelor. În sînge se remarcă o hipofosfatemie şi o creştere a fosfatazelor alcaline. Calcemia este normală. Calciuria redusă şi fosfaturia masivă reprezintă elemente importante pentru diferenţierea sindromului de rahitismul hipercalciuriei idiopatice. Urina nu conţine proteine, glucoză sau aminoacizi. Probele funcţionale renale sînt normale. Rinichiul este normal din punct de vedere histologic.

Se diferenţiază în cazul rahitismului hipofosfatemic vitaminorezistent două varietăţi: a) *Prima varietate sau tipul 1 de rahitism vitaminorezistent,* reprezentat de descrierea de mai sus, se prezintă sub formă sporadică sau familială, cu transmitere dominantă influenţată de sex, şi b) a *doua varietate sau tipul 2 de rahitism vitaminorezistent,* care se deosebeşte de cel anterior atît prin gravitatea lui, cît şi prin răspunsul favorabil la doze mici de vitamina D (1—2 mg/zi) administrate continuu. Acesta debutează mai tardiv (12—30 ani), are o evoluţie spontană gravă, prezintă o eliminare excesivă de glicină şi necesită cantităţi foarte mari de vitamina D (15—30 mg/zi) pentru înfrîngerea rezistenţei şi obţinerea unei vindecări durabile, chiar după oprirea tratamentului. Acest tip de rahitism vitaminorezistent este cunoscut sub termenul de *rahitism tip hiperglicinuric cu osteoporoză vitaminorezistentă.*

În formele speciale de rahitism vitaminorezistent mai pot fi incluse diabetul renal aminofosfatic (rahitism şi hiperaminoacidurie totală), precum şi diabetul renal glicofosfatic (glicozurie normoglicemică şi osteomalacie (Lièvre şi Bloch) (43).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza asocierii rahitismului vitamino-rezistent cu sindromul umoral caracteristic şi cu existenţa unui clearance fosforic extrem de mare. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu rahitismul adevărat sau comun, care prezintă hipocalcemie, hipocalciurie, hiperaminoacidurie şi răspuns favorabil la doze moderate de vitamina D_2. În celelalte forme de rahitism de eliminare cum ar fi acidoza renală hipercloremică, insuficienţa renală cronică, sindromul Toni-Fanconi-Debré, tabloul clinico-umoral este caracteristic pentru fiecare afecţiune, iar vitaminorezistenţa este mai puţin marcată evoluînd cu normo sau hiperkaliurie în prezenţa hipofosfatemiei şi cu hipocalciurie cînd apare hiperfosfatemia (în insuficienţa renală globală).

Evoluție

Afecțiunea evoluează cronic și are tendință de stabilizare către vîrsta de 15—20 ani. După o stabilizare temporară, boala poate reintra din nou în activitate, în special la femei, în perioada de sarcină sau de lactație. Bolnavul rămîne cu nanism, cu membre scurte și diforme. În unele cazuri, boala se descopere la vîrsta adultă și chiar la bătrînețe. Atenția este atunci atrasă asupra ei de apariția durerilor osoase produse de osteomalacie.

Tratament

Tratamentul constă din administrare de vitamina D, în doze progresiv crescînde, adăugînd la interval de cîteva zile cîte 10 000—20 000 U.I., pînă cînd este atins nivelul util. Acesta variază de la caz la caz și în limite foarte largi (60 000—1 000 000 U.I./zi). La aceste doze există riscul intoxicației cu vitamină D_2, care se manifestă prin sete, anorexie și poliurie. Din această cauză, se cere o adaptare prudentă a dozelor. Există indicația ca tratamentul să fie cronic, avînd în vedere următoarele obiective (23) : reluarea creșterii la copil, dispariția durerilor, oprirea semnelor de rahitism, scăderea fosfatazelor, creșterea calciuriei și a fosforemiei (peste 2,5 mg%). La adulți, în forma McCance, se cer uneori doze de 30 mg/zi, perioade mari de timp. La unii adulți s-au obținut rezultate bune prin administrare orală a unei soluții izotonice neutre de fosfat care să asigure un aport de 2 g fosfor, divizate în 4 prize. În aceste condiții, fosforul pare să inunde temporar țesuturile asigurînd scurte episoade de calcifiere. Acest tratament permite scăderea dozelor de vitamină D la nivele care pot fi tolerate. Pentru terapie, testul Sulkowitch nu reprezintă un ghid valabil.

Administrarea parathormonului (AT10) în doze de 5 mg/zi și a cortizonului, pare a acționa favorabil mărind sensibilitatea organismului pentru vitamina D_2 (15) (16) (44).

10. DIABETUL FOSFOGLUCIDIC

Diabetul fosfoglucidic pe care unii autori îl socotesc ca o formă incompletă de sindrom Toni-Debré-Fanconi se caracterizează prin asocierea dintre un diabet și existența unor leziuni osoase. Este o insuficiență a tubului proximal în care există o tulburare mixtă în reabsorbția glucozei și a fosfaților.

Afecțiunea a fost descrisă în 1955 de către Lièvre și Bloch (43) și se manifestă printr-un rahitism cu osteomalacie sau osteoporoză. Fosfatemia este scăzută, iar excreția urinară a aminoacizilor este normală. Boala nu este ereditară. Se pare că leziunile renale organice dobîndite afectează îndeosebi tubii proximali în cadrul unei remanieri parenchimatoase mai generale (16). Glicemia este normală sau scăzută, iar examenul funcției renale arată o reducere sensibilă a filtrației glomerulare și a clearance-ului PAH-ului. Reabsorbția tubulară de glucoză este insuficientă chiar și în cazul supraîncărcărilor excesive. Raportul TmG/Ct nu depășește 1,11, ceea ce nu este compatibil cu glicozuria renală de tip A. În pofida hipofosfatemiei și a diminuării filtrației glomerulare, clearance-ul fosfaților este crescut. În ceea ce privește eliminarea urinară de aminoacizi, ea rămîne în limitele normale. Urina conține urme de proteine, leucocite. Tensiunea arterială este normală. Diagnosticul se pune pe baza modificărilor scheletale, a hipofosfatemiei, hiperfosfaturiei, glicozuriei renale de tip A și o reducere a filtrației glomerulare și a fluxului sanguin renal. Nu se observă hiperaminoacidurie. În general, afecțiunea se poate grefa pe diferite nefropatii și îndeosebi pe pielonefritele cronice.

Tratamentul constă din administrare de vitamina D în doze adecvate pentru a ameliora leziunile osoase.

11. SINDROMUL TONI-DEBRÉ-FANCONI

Sindromul descris de de Toni (1933), Debré (1934) și Fanconi (1936) este o entitate clinică caracterizată prin prezența simultană a unei hiperaminoacidurii, glicozurii și hiperfosfaturii, cu rahitism și osteomalacie (17) (18) (24). Tabloul clinic poate fi determinat de cauze multiple sau cel puțin să fie condiționat de diferite tulburări metabolice. Din această cauză, deseori este foarte greu de stabilit dacă afecțiunea corespunde unei leziuni renale primitive sau dacă acestea sînt consecința unor perturbări situate în alte zone ale organismului.

Etiopatogenie

Etiologia *sindromului idiopatic sau primitiv* este necunoscută. *Formele sale secundare* au cauze foarte diferite (tirozinoza, galactozemia, cistinoza, maladia Wilson, intoxicații cu metale grele, cu tetracicline perimate, nefroză lipoidă etc.). Indiferent de formă, cauza morfologică și funcțională a sindromului constă dintr-o insuficiență tubulară proximală complexă.

Formele idiopatice ale sindromului sînt destul de rare, fiind descoperite, de obicei, în prima copilărie. S-au descris forme tardive la copii în vîrstă de 10—15 ani sau chiar la adulţi (25). Boala are caracter familial ; transmisiunea sindromului pare a se realiza printr-o genă recesivă cu exprimare variabilă. Nu se poate şti încă precis, dacă *forma adultului ar fi congenitală cu perioada de latenţă clinică îndelungată*, sau o *afecţiune dobîndită*.

Factorii majori incriminaţi în etiologia bolii sînt : *un defect congenital primar* în structura renală sau *un defect înăscut de metabolism* care duce, în mod secundar, la tulburări renale.

Concepţia că un defect congenital a structurii renale este cauza fundamentală a bolii se sprijină pe cercetările lui Darmady şi colaboratorii (11). Aceştia au constatat o deformare a structurii tubului proximal, pe care au considerat-o caracteristică. Tubul proximal la aceşti bolnavi este mai scurt şi mai redus în diametru ca la normali şi este legat de glomerul printr-o porţiune îngustă în formă de „gît de lebădă". Anomalia structurală poate exista în toţi nefronii. S-a emis şi părerea că modificarea tubulară ar putea fi secundară depunerii de cristali de cistină în epiteliu, însă malformaţia nefronului a putut fi întîlnită şi la bolnavii fără cistinoză. Acest fapt a făcut pe unii autori (35) să admită că depunerea de cristali de cistină ar fi secundară defectului renal şi nu cauza acestuia.

În prezent se admite că apariţia sindromului se datoreşte unei leziuni primitive a tubilor renali de origine enzimatică (enzimopatie tubulară renală). Aceasta se traduce din punct de vedere funcţional printr-o insuficienţă a tubului proximal, care devine incapabil să realizeze reabsorbţia glucozei, fosfaţilor şi aminoacizilor, favorizînd eliminarea lor urinară în cantităţi importante. Eliminarea renală permanentă a acestor substanţe indispensabile atît creşterii cît şi dezvoltării copilului, duce la apariţia nanismului, iar hipofosfatemia împreună cu acidoza conduc la osteomalacie.

Anatomie-patologică

Aspectul morfologic al sindromului Toni-Debré-Fanconi nu este unitar, după cum şi traducerea clinică a diferitelor aspecte pe care le îmbracă această afecţiune, nu este unitară. În afară de scurtarea şi îngustarea tubului proximal renal, modificare prezentă în toate formele de sindrom Toni-Debré-Fanconi, deformarea caracteristică „în gît de lebădă" nu poate fi întîlnită în toate cazurile, ea putînd fi înlocuită prin deformări localizate şi inegale ale tubilor proximali.

În afară de aceste aspecte, se mai pot observa o serie de anomalii citologice ale epiteliului tubular, care sînt mai frecvent întîlnite la nivelul tubului proximal (mai rar în alte segmente), cum ar fi : atrofii ale marginii în perie, neregularităţi nucleare, aplatizări etc. Studiile enzimologice au arătat scăderea pînă la dispariţie totală a unor activităţi enzimatice celulare repartizate neuniform în acelaşi segment tubular sau de la nefron la nefron. Leziunile enzimatice apar mai frecvent la nivelul deformărilor tubulare, dar şi în unele zone, aşa-zisele normale.

Simptomatologie

Debutul sindromului are loc de obicei la sugarul din al doilea semestru de viaţă prin : vărsături, paloare, anorexie, astenie, hipotonie, polidipsie şi poliurie. După acest debut puţin caracteristic, în următoarele 12—18 luni, se instalează simptomatologia clinică caracteristică. Ea se manifestă ca un nanism armonios foarte accentuat, semne evidente de rahitism tardiv vitaminorezistent şi hipotonie musculară accentuată. Unele simptome prezente încă în faza de debut persistă : anorexia este constantă, însă un fapt deosebit îl constituie întovărăşirea ei de polidipsie şi poliurie. Evoluţia cronică a sindromului este uneori întreruptă de unele complicaţii acute cum ar fi stările hipoglicemice, crizele tetanice, deshidratările acute şi paraliziile hipokaliemice. La simptomatologia clinică de mai sus, se adaugă o serie de semne biologice, care au importanţă deosebită pentru diagnostic.

În afară de poliuria pitresino-rezistentă, bolnavii prezintă hipo sau izostenurie, proteinurie moderată de tip tubular şi uneori, cilindrurie.

Semnele biologice caracteristice sînt însă *glicozuria, hiperfosfaturia* şi *hiperaminoaciduria*. Glicozuria este moderată, intermitentă şi cu valori ce nu depăşesc 1—3 g/zi. Hiperfosfaturia este importantă şi imprimă aspectul tulbure al urinei. Este secundară unui defect de reabsorbţie tubulară, asociindu-se cu hipofosfatemia şi cu un clearance al fosforului mult crescut. Ea determină apariţia rahitismului vitamino-rezistent.

Semnul caracteristic al sindromului îl reprezintă *hiperaminoaciduria* care este masivă, de circa 2—3 g/zi la adulţi, faţă de normalul de 0,2—0,4 g/zi. Se datoreşte în ordine descrescîndă următorilor aminoacizi : glicină, alanină, glutamină, serină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, cistină, arginină şi prolină. Ea are o origine sigur renală pentru că aminoacidemia este normală, iar clearance-ul ei este crescut (4,67 ml/mn — faţă de 1,2—1,7 ml/mn la normali) (55).

Explorarea funcțională renală arată în mod evident localizarea proximală a suferinței tubulare. Proba de încărcare cu calciu arată o reducere a coeficientului de reabsorbție a fosforului. Numai după administrarea intravenoasă a calciului, valorile coeficientului cresc sau se modifică, ceea ce confirmă originea tubulară a dezechilibrului fosfatic. În timp ce reabsorbția tubulară de glucoză este redusă (TG), capacitatea maximă de reabsorbție a glucozei este normală. (TmG). Diureza osmotică determinată de glicozurie ar duce, după unii autori (5) la pierderea de cationi și apariția hipocalcemiei și a acidozei hipercloremice. Ca și în cazul glicozuriei, încărcările cu aminoacizi arată o capacitate maximă de transport (TmAA) normală. Păstrarea Tm-ului acizilor aminați în limite normale se explică numai atunci cînd anomalia interesează doar 5—10% din populația de nefroni. Milne și colaboratorii (51) au arătat că aminoaciduria poate persista chiar și în prezența unei importante reduceri a filtratului glomerular și a hiperazotemiei. Încărcarea cu clorură de amoniu determină o reducere sub 6 a pH-ului urinar, fapt ce demonstrează că tubul distal nu este interesat în procesul patologic.

În formele cu adevărat complete, se asociază o acidoză hipercloremică din cauza diminuării reabsorbției tubulare de bicarbonat de sodiu. După administrarea de bicarbonat de sodiu se produce o scădere a pragului renal și a valorilor Tm a bicarbonaților, fapt ce demonstrează că acidoza, atunci cînd ea există, este de tip proximal. Mai pot fi întîlnite pierderi urinare de sodiu (diabet salin), pierdere de K și hipokaliemie și pierdere de acizi organici, îndeosebi de acid citric. Aceste pierderi sînt mai frecvent întîlnite, mai ales la adulți. Spre deosebire de copii, la adulți lipsesc tulburările de creștere.

Caracterele clinice și biologice de mai sus definesc *formele complete de sindrom Toni-Debré-Fanconi.* În *grupul sindroamelor Toni-Debré-Fanconi incomplete* intră o serie de stări morbide în care reabsorbția tubulară deficitară interesează numai unele din componentele filtratului renal. Pot fi deosebite următoarele forme incomplete : a) *forma de diabet fosfoglucidic* (McCune), b) *forma de diabet gluco-fosfo-aminat fără acidoză* (Dent-Kyle), c) *forma de diabet fosfo-aminat* (Jonxis, Wallgren și Nicola) (37) și, d) *forma de diabet gluco-aminat* (Juillard-Fischer) (40).

Evoluție și prognostic

Evoluția și prognosticul variază de la caz la caz. Cazurile severe evoluează către insuficiență renală progresivă cu prognostic defavorabil. În cele mai multe cazuri, evoluția este lentă și de obicei favorabilă. Nu se obține niciodată vindecarea bolii, ci stabilirea unui echilibru acceptabil homeostazic, compatibil cu o supraviețuire de zeci de ani. Cu timpul, boala își pierde caracterul evolutiv și către vîrsta de 30—50 ani rămîn numai sechelele osteomalaciei.

Tratament

Afecțiunea nu are tratament etiologic, ci numai unul simptomatic care urmărește să asigure individului o dezvoltare somatică cît mai bună, să vindece leziunile osoase și să împiedice cît mai mult posibil instalarea unei insuficiențe renale. Corectarea rahitismului se obține prin doze mari de vitamina D (10 000—20 000 U.I. pe zi), care se reduc apoi treptat sau se întrerup complet, în raport cu evoluția clinică și biologică. Administrarea penicilaminei pare a avea efecte favorabile în ceea ce privește diminuarea piruvicemiei și a aminoaciduriei, precum și creșterea rezervei alcaline. Asocierea acidozei hipercloremice impune tratament cu alcaline, iar pierderile de K impun administrare de săruri de potasiu. Rezultate satisfăcătoare asupra funcției tubulare renale au și substanțele anabolizante hormonale cum ar fi testosteronul, metiltestosteronul. În prezența unor tulburări scheletale, este necesară administrarea medicației calcice (gluconat de calciu, clorura de calciu, cedecalcin etc.). La medicația anabolizantă se va asocia și un regim bogat în proteine pentru a favoriza creșterea. În general, acest tratament poate influența favorabil dezvoltarea somatică a copilului, leziunile osoase și unele tulburări umorale. Nu poate fi influențată decît foarte puțin eliminarea urinară glucoaminofosfatică, care rămîne constantă.

12. SINDROMUL LUI FANCONI CU CISTINOZA
(Sindromul lui Lignac)

Este o afecțiune care se întîlnește aproape exclusiv numai la copil și a cărei patogenie mai este încă obiectul unor numeroase controverse.

Unii cred că leziunile renale ar fi secundare unei boli metabolice extra-renale. Alții, că perturbarea renală ar fi responsabilă de retenția de cistină în organism și în fine, se mai afirmă că o tulburare enzimatică generală ar fi răspunzătoare atît de apariția cistinozei cît și de disfuncția tubulară.

În timp ce Fanconi admitea mai de mult, originea renală a acestei afecțiuni, în prezent, teoria care admite că cistinoza este

răspunzătoare de disfuncţia tubilor renali găseşte tot mai mulţi adepţi (5) (19) (46). Prima interpretare a lui Fanconi se bazează pe faptul că alteraţiile tubulare aparent congenitale apar atît în sindroamele Fanconi cu cistinoză, cît şi în cele fără cistinoză. După cum se ştie, leziunile acestea constau dintr-o scurtare a tubului proximal, care este legat de capsula lui Bowman printr-un segment caracteristic „în gît de lebădă". Mai tîrziu, Fanconi (26) părăsind concepţia de mai sus, ajunge la concluzia că în cistinoză poate să existe o insuficienţă enzimatică nu numai la nivelul rinichiului, ci şi în alte organe. În sindromul Fanconi fără cistinoză, anomalia enzimatică ar fi limitată numai la parenchimul renal. De altfel, unii autori cred că ar fi două expresii ale unei singure tulburări metabolice. Ambele afecţiuni sînt ereditare cu caracter neregulat dominant ; cistinoza neapărînd decît la homozigoţi.

Freudenberg afirmă că factorul patogenic s-ar datora perturbării metabolismului cisteinei, care face ca cistinuria benignă a adultului să se traducă la copil prin cistinoză, din cauză că rinichiul acestuia nu este capabil să elimine cistina în cantităţi adecvate. Pentru originea extra-renală a cistinozei pledează faptul că această afecţiune nu se întovărăşeşte totdeauna de un sindrom Fanconi. Mai mult decît atît, chiar leziuni renale fără caracter congenital, se pot întovărăşi de această perturbare metabolică (proliferările şi sclerozele glomerulare, infiltraţiile interstiţiale, degenerescenţa şi necroza tubulară etc.). Experimental s-a dovedit că administrarea de acizi aminaţi poate produce leziuni parenchimatoase renale, la animalele de studiu (9) (68).

Simptomatologie

Sindromul se manifestă în partea a 2-a a primului an de viaţă şi numai rareori, mai tîrziu. Semnele clinice cele mai importante sînt : inapetenţă, sete, poliurie, sincope, hipertermii inexplicabile şi o întîrziere în creşterea ponderală. Mai tîrziu, tabloul clinic se caracterizează printr-o întîrziere în creştere sau nanism veritabil, osteoporoză, rahitism, fotofobie, hepatomegalie moderată.

Din punct de vedere umoral, se remarcă prezenţa glicozuriei, hiperamino-aciduriei, hiperfosfaturiei, proteinuriei. Urina este neutră sau alcalină şi conţine în cele mai multe cazuri, cantităţi crescute de amoniac. În sînge, acizii aminaţi sînt la valori normale. Valori scăzute prezintă fosfaţii, bicarbonaţii şi K. Uneori apare o hipoglicemie moderată, şi hipercolesterolemie.

Evoluţie

Evoluţia este lentă, progresivă, iar prognosticul defavorabil. De obicei, copii cu cistinoză mor în primii ani de viaţă.

Diagnosticul de cistinoză este uşor de pus la bolnavii care au un tablou clinic tipic de sindrom Fanconi şi cistinoză. Cînd simptomatologia este neclară se recurge la căutarea cristalilor de cistină în punctatul medular sau ganglionar, precum şi în fragmentele hepatice prelevate prin puncţie bioptică. Examenul corneei la lampa cu fantă permite decelarea opacităţilor ce corespund depozitelor de cistină.

Tratamentul este ineficace ; mersul progresiv al bolii nu poate fi oprit. Se va încerca corijarea unor tulburări umorale şi osoase prin regim alcalinizant (bicarbonat sau citrat de Na), vitamina D sau AT 10 şi unele tratamente cu pretenţii etiologice (fără efect) cum ar fi fosfatul de adenozină, vitamina B, cholina, androgenii etc.

13. SINDROMUL FACONI FĂRĂ CISTINOZĂ

În acest grup intră toate cazurile de sindrom Fanconi întîlnite la adult. Insuficienţa tubulară este determinată de lezionări morfologice şi funcţionale determinate de acţiunea toxică a unor substanţe exogene sau endogene produse de autointoxicaţia acestui segment de către un metabolism nociv. Atunci cînd cauza aparentă nu poate fi decelată, se poate admite că sindromul ar fi determinat de o afecţiune renală idiopatică de origine congenitală. De altfel, atît în sindromul Fanconi cu cistinoză cît şi în cel fără cistinoză, se întîlnesc aceleaşi modificări morfologice : scurtarea tubului contort proximal şi existenţa unui segment intercalar în „gît de lebădă". Unii autori (63) găsesc şi o scădere a fosfatazei alcaline la nivelul tubului contort proximal.

Simptomatologie

Semnele cele mai importante prezentate de bolnavi aparţin suferinţei sistemului osos : dureri la nivelul membrelor, a coloanei vertebrale şi a bazinului, fracturi, deformaţii osoase, pseudofracturi etc., fenomene determinate de existenţa unei osteomalacii foarte grave. Bolnavii se plîng de oboseală foarte marcată şi de o hepatomegalie moderată (mai discretă decît la copiii cu cistinoză). Din punct de vedere umoral, se remarcă o hiperaminoacidurie (0,5—2,5 g/24 ore), glicozurie şi hiperfosfaturie. Aspectul glicozuriei corespunde tipu-

lui A de diabet renal prin faptul că TmG este scăzut (29) (58). Bolnavii mai prezintă proteinurie. În general, clearance-ul creatininei endogene este normal ; numai excepțional poate fi diminuat. Glicemia și acidaminemia sînt normale. În timp ce există o hipofosfatemie importantă, fosfatazele alcaline sînt crescute. Se mai remarcă de asemenea ușoară hipokaliemie și acidoză.

Patogenie

Poliuria se datorește unei diureze osmotice induse de reabsorbția insuficientă a glucozei, a fosfaților și a acizilor aminați. La rîndul ei, hipokaliemia s-ar explica prin existența poliuriei. În ceea ce privește acidoza, ea rezultă dintr-o depleție în baze fixe antrenată de acizii aminați (numai rareori urina este acidă). Acest fenomen ar fi în parte răspunzător și de hipokaliemie. Unii autori cred că acidoza ar fi determinată de o secreție deficientă de ioni de H. În acest caz, poate apare o hipercloremie și o reducere importantă a sintezei de amoniac după supraîncărcare cu clorură de amoniu. În acest caz, sindromul lui Fanconi poate să se întovărășească și de o tulburare de acidifiere a urinii (19) (34) (42).

Evoluție

Evoluția depinde în primul rînd de afecțiunea extra-renală care a dus la apariția acestui sindrom. În formele idiopatice, evoluția este bună. În celelalte forme, simptomatologia sindromului nu se poate amenda, însă un tratament bine condus poate opri agravarea lui prin compensarea adecvată a pierderilor de fosfor și ameliorarea osteomalaciei.

Tratament

În lipsa unui tratament etiologic, se va aplica o medicație simptomatică și un regim bogat în săruri de calciu și fosfor. Lambert recomandă doze mari de fosfați (20 g $(PO_4)_2$ Ca_3 și 20 g $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$) zilnic și timp îndelungat. Se vor administra doze mari de vitamina D_2 (50 000—500 000 U.I.) cu obligația de a controla frecvent calcemia și fosfatazele alcaline. Acest tratament trebuie întrerupt cînd calcemia depășește 11,5 mg% (Reubi) și cînd fosfatazele devin normale. Efectele tratamentului fosfocalcic și vitaminat pot fi spectaculare. Rezultele vor fi prevenite printr-un tratament de întreținere. Glicozuria nu poate fi ameliorată și din

punct de vedere practic, are puțină importanță. În schimb, aminoaciduria poate reacționa favorabil la anabolizante. Tratamentul variază în raport cu intensitatea osteoporozei. Acidoza și hipokaliemia pot fi combătute prin administrare de soluție Shohl (acid citric-citrat de Na) în care se va înlocui 1/2 sau 1/3 din citratul de Na prin săruri corespunzătoare de potasiu (citrat de K).

14. DIABETUL AMINAT CU RAHITISM (Sindromul Jonxis)

Diabetul aminat cu rahitism este un sindrom descris în 1952 de Jonxis ce se caracterizează printr-un rahitism însoțit de hiperfosfaturie și hiperamino-acidurie. (38). După acest autor, rahitismul ar fi determinat de o eliminare crescută de acizi aminați datorită unei perturbări a activității tubulare renale. Interpretările patogenice ale lui Jonxis au fost infirmate de alți autori (61), care au arătat că și rahitismul banal din hipovitaminoză, se întovărășește adesea de hiperamino-acidurie. Un fapt deosebit îl constituie dispariția hiperamino-aciduriei după administrare de Vitamina D_2 sau D_3. Reubi, care interpretează eclectic patogeneza acestui sindrom, crede că 2 mecanisme similare pot antrena un tablou clinic asemănător. În unele cazuri vitamino-rezistente, eliminarea exagerată a fosfaților și a acizilor aminați s-a datorat unei tulburări morfo-funcționale tubulare renale. În altele, care răspund la tratamentul cu vitamina D_2, hipovitaminoza ar antrena pe de o parte rahitism, iar pe de altă parte, o insuficiență tubulară reversibilă, care provoacă o hiperaminoacidurie tranzitorie.

15. OSTEOPATIA PSEUDO-RAHITICA CU ACIDOZĂ A LUI FANCONI

În 1948, Fanconi, Albertini și Zellweger (27) descriu un sindrom caracterizat printr-un grup de semne osoase, renale și umorale, care, pînă atunci n-au mai fost întîlnite în literatura medicală. Tabloul clinic este reprezentat de o osteoporoză accentuată. În sînge, există o acidoză hipocloremică. În urina cu reacție acidă se găsesc adesea acizi aminați în exces și foarte mari cantități de amoniac. Patogeneza sindromului de mai sus este neclară.

16. DEGENERESCENȚA HEPATO-LENTICULARĂ (Maladia lui Wilson)

Maladia lui Wilson sau degenerescența hepato-lenticulară este o afecțiune rară, cu caracter familial, caracterizată prin semne clinice de suferință a ganglionilor bazali, asociată cu ciroză hepatică și cu apariția unei pigmentări corneene brun-verzuie (inelul Kayser-Fleischer), care pare a fi patognomonică. Pe baza excreției crescute urinare de cupru și de aminoacizi și a scăderii ceruloplasminei serice, s-a considerat că este vorba de o perturbare metabolică. Pot fi de asemenea afectate cerebelul, cortexul cerebral și alte regiuni ale sistemului nervos.

Triada clasică compusă din ciroză hepatică, tulburări neurologice și inelul lui Kayser-Fleischer apar la majoritatea bolnavilor, după un oarecare timp de evoluție a bolii. Vîrsta la care debutează afecțiunea, gradul intensității ei și modul de evoluție sînt foarte variabile (22). Unii bolnavi prezintă în exclusivitate fie tulburări ale sistemului nervos central, fie ale ficatului și astfel, pot să treacă mulți ani pînă cînd o evoluție ulterioară a bolii să arate și interesarea altor organe. Se știe că maladia lui Wilson poate fi întîlnită și diagnosticată clinic chiar de la vîrsta de 4 ani, ca și peste 40.

În ultimul timp, s-a acordat o atenție deosebită tulburărilor renale observate la bolnavii cu degenerescență hepato-lenticulară. Ele sînt atribuite influenței toxice a cuprului tezaurizat de către epiteliile tubulare. Darmady (11) n-a putut observa leziuni morfologice caracteristice ; însă este foarte lesne de înțeles că prezența cuprului intracelular duce la blocarea unor sisteme enzimatice și în consecință, inhibarea reabsorbției tubulare. Funcția cea mai constant tulburată este reabsorbția acizilor aminați ; glicozuria și fosfaturia sînt mai puțin întîlnite. Aceste perturbări leagă această boală din punct de vedere a suferinței renale de sindromul lui Fanconi. Faptul că aminoaciduria nu se însoțește de o creștere a aminoacidemiei, așa cum se observă de obicei în alte afecțiuni hepatice, demonstrează că este vorba, în mod sigur, de o tulburare a reabsorbției tubulare. Prin faptul că o perfuzie de acizi aminați nu duce la o creștere sensibilă a excreției lor urinare, demonstrează că tulburarea tubulară nu interesează decît un număr oarecare de nefroni. În acest mod, hiperamino-aciduria ar fi cauzată de o creștere patologică a dispersiei activității glomerulo-tubulare ca și în tipul B al diabetului renal (66). Se remarcă de asemenea creșterea clearance-ului renal al acidului uric cu rezultanta sa uricemică, care este fenomen constant în boala lui Wilson ce face din determinarea acidului uric seric, un test de diferențiere preliminar, foarte prețios.

Tulburările funcționale care sugerează leziuni ale tubului proximal (hiperaminoaciduria, glicozuria, hiperfosfaturia și eliminarea sporită de acid uric) apar precoce. Ele sînt însoțite de scăderea fluxului plasmatic renal și a filtrației glomerulare. Deși, multă vreme nu s-au putut decela modificări morfologice la nivelul rinichiului, în ultima vreme s-a demonstrat că substratul histologic al tubulopatiei proximale din maladia lui Wilson este realizat de depunerea de cupru la nivelul nucleilor celulelor epiteliale de la acest nivel. Acestea se însoțesc de o serie de leziuni variate cum ar fi : dispariția marginii în perie, dezorganizarea structurii citoplasmei, degenerescența mitocondrială. În celelalte zone ale nefronului, depozitele de cupru sînt absente sau mai puțin importante. Experimental, s-a demonstrat că după administrare de Cu și albumină, în ansele glomerulare, spațiile subcapsulare și în celulele tubulare renale ale animalului, apar particole fine de Cu (67). Modificările microscopice sînt limitate la tubul proximal și se caracterizează prin vacuolizarea și tumefierea citoplasmei, care în 24 ore ajunge la necroză de coagulare.

Evoluție și prognostic

Tubulopatia proximală din maladia lui Wilson depinde evolutiv de afecțiunea care a determinat apariția ei. Prognosticul este sever.

Tratament

Dat fiind faptul că patogenia degenerescenței hepato-lenticulare pare a fi legată de o absorbție și o depozitare tisulară excesivă de Cu, obiectivele terapeutice trebuie orientate spre scăderea rezervelor tisulare ale cuprului. Aceste deziderate pot fi obținute prin controlul consumului alimentar de Cu (restricție alimentară de ficat, crustacei, nuci, ciocolată), administrare de substanțe fixatoare de cupru în intestin (rășinele carboxilice schimbătoare de cationi, sulfitul de potasiu în cașete de 20 mg la fiecare masă), substanțele chelatoare (BAL-2,3-dimercaptopropanol, penicilamina în doze de 1—4 g/zi, versinate).

Efectele favorabile ale penicil-amina (β-β-dimetilcisteina) se datoresc furnizării de grupe sulfhidril pentru metabolismul intermediar și nu creșterii eliminării urinare de cupru. După acest tratament, au fost observate ameliorări importante ale bolii de bază precum și ale tulburărilor funcționale renale (30) (53) (60).

17. TUBULOPATIA DIN INTOXICAȚIA CU PLUMB

În intoxicațiile acute sau cronice cu plumb se întîlnesc suferințe tubulare caracterizate prin glicozurie și uneori prin hiperaminoacidurie. Tulburări ale reabsorbției fosfatice se observă mult mai rar. Aceste tulburări apar mai frecvent în cursul intoxicațiilor grave și dispar fără a lăsa sechele în cîteva săptămîni sau luni de la vindecarea intoxicației.

Substratul histologic al nefropatiei constă din impregnarea celulelor epiteliale tubulare cu plumb, care la fel ca și cuprul, se fixează rapid în unele țesuturi formînd compuși instabili care se localizează electiv în nucleul și citoplasma celulelor. Alterările funcționale, care se traduc prin deficit de transport transtubular se datoresc compușilor de Pb, care perturbă procesele de oxido-reducere în urma blocării codehidrazelor 1 și 2 și interferării cu metabolismul glutationului. De obicei, leziunile tubulare se însoțesc de o suferință glomerulară, care se traduce de cele mai multe ori numai printr-o proteinurie. Numai rareori, leziunile glomerulare pot realiza o trecere spre insuficiență renală cronică.

Afecțiunea renală depinde de gradul și de durata intoxicației cu Pb. Tratamentul este numai acela al afecțiunii de bază, atîta vreme cît n-au apărut semne caracteristice de insuficiență renală.

18. TUBULOPATIILE DIN INTOXICAȚIA CU VITAMINA D

Aceste afecțiuni se întîlnesc de obicei la copii, în cursul supradozărilor accidentale de vitamina D, în hipercalcemiile din insuficiența tiroidiană și în hipercalciuria idiopatică. Susceptibilitatea față de acțiunea toxică a vit. D prezintă variații individuale mari. Astfel, se citează cazuri de intoxicație chiar la 15 000 U, deși după cum se știe, dozele obișnuite sînt de 50 000-500 000 U.I. Cele mai multe simptome decurg din creșterea concentrației calciului în sînge. Totuși, apariția leziunilor renale sau sistemice reprezintă urmarea acțiunii directe a vitaminei D. O creștere a calcemiei mai mare de 120 mg‰ sau mai mare, este un indiciu de supradozare. Concomitent, se constată și o excreție a calciului în urină. Clinic, intoxicația se manifestă prin oboseală, stare de slăbiciune, cefalee și anorexie. Mai pot fi observate : scădere ponderală, grețuri și vărsături. La copii este prezentă constipația, spre deosebire de adulți unde se semnalează frecvent crampe abdominale și diaree. Alte simptome

importante sînt setea, poliuria și depresiunea psihică. Cînd hipercalciuria este persistentă, apar leziuni renale care pot fi foarte grave. Accidentele renale după intoxicația cu vitamina D evoluează în 2 faze : prima fază este reprezentată de o suferință tubulară complexă, predominant distală, iar a doua, de o insuficiență renală cronică, hipertensiune arterială și uremie.

În prima fază, simptomatologia clinică mimează un adevărat diabet insipid nefrogen (poliurie și polidipsie), glicozurie și aminoacidurie inconstantă și hipercalciurie de origine renală, constantă și independentă de activitatea paratiroidei. Se mai asociază uneori unele tulburări ale acidifierii urinei (acidoză hipercloremică, alcaloză).

Faza a doua este dominată de nefrocalcinoză, insuficiență renală cronică progresivă și uremie terminală.

Anatomie patologică

Leziunele morfologice se localizează de predilecție la nivelul joncțiunii medulare și cortico-medulare, fapt ce explică predominanța tulburărilor la nivelul tubilor distali și colectori, a ansei lui Henle și în mai mică măsură, a tubilor proximali. Se observă trei tipuri de leziuni (8) : *leziuni necrotice celulare, leziuni la nivelul membranei bazale tubulare, infiltrate inflamatorii interstițiale.*

Leziunile necrotice se caracterizează printr-o distribuție neregulată și o evoluție în mai multe stadii : degenerescență edematoasă cu obstrucție tubulară, necroză celulară cu calcifiere secundară și obstruarea lumenului tubular prin celule calcificate descumate. Leziunile membranei se rezumă la îngroșări ale acesteia, iar infiltratele inflamatorii sînt reprezentate de celule rotunde și concrețiuni calcare interstițiale. Se mai observă și lezionări glomerulare, care sînt consecința atingerii directe a membranei bazale capsulare și a fibrozei periglomerulare.

Leziunile de mai sus sînt determinate de acțiunea vit. D, fapt demonstrat prin observarea lor și la animalele de experiență, după paratiroidectomie. Nu se cunoaște cu precizie mecanismul patogenic, însă efectul toxic asupra aparatului mitocondrial celular al vit. D, s-ar datora inhibării sistemului dehidrogenazei izocitrice.

Evoluția este favorabilă în cazurile ușoare și cînd administrarea de vitamină D s-a întrerupt la timp. În cazurile severe, evoluția se face spre moarte prin dezvoltarea unei insuficiențe renale cronice progresive.

Tratament

Baza tratamentului constă în profilaxie. Vitamina D_2 va fi judicios administrată şi sub controlul permanent al calcemiei. În formele constituite, cu calcemie crescută, agenţii chelatori exercită un efect favorabil, printr-o eliminare rapidă a excesului de calciu. (60).

19. SINDROMUL LOWE
(Sindromul oculo-cerebro-renal)

Descris în 1952 de către Lowe, Terrey şi Lachlan ca o tulburare metabolică congenitală, acest sindrom se caracterizează clinic prin prezenţa unor anomalii neurologice, oculare şi renale, iar biologic prin acidoză metabolică, proteinurie şi hiperminoacidurie. Boala apare cu o frecvenţă deosebită la sugari şi la copii mici, deşi vîrstele extreme la care s-a descris sindromul oscilează între 1 lună pînă la 21 ani.

Simptomatologie

Simptomul caracteristic este o dismorfie facială, care este prezentă în 50% din cazuri. Aspectul bolnavului este caracteristic. Copii atinşi de această afecţiune au capul mare, cu bose frontale, urechi mari şi nas coroiat. Pielea capului este fină, paniculul adipos redus, însă circulaţia venoasă superficială este pronunţată. Copii sînt de obicei blonzi şi prezintă frecvent semne evidente de rahitism (la torace, craniu şi extremităţi). Pe lîngă acestea, bolnavii prezintă un nanism armonic : întîrzierea dezvoltării ponderale este paralelă cu cea staturală.

Tulburările neurologice sînt reprezentate de : a) *hipotonie musculară* cu atît mai accentuată cu cît copilul este mai mic. Ea se însoţeşte de hiperlaxitate ligamentară, permiţînd copiilor să ia poziţii acrobatice, b) *convulsii* (extrem de rare), c) *abolirea şi uneori diminuarea reflexelor osteo-tendinoase* fie de la naştere, fie mai tîrziu după ce au fost normale la naştere sau în primele luni de viaţă, d) *întîrziere psihică constantă şi importantă.*

Manifestările oculare sînt intense şi constante. Ele determină orbirea copiilor. Cele mai importante sînt : a) *cataracta congenitală bilaterală* (95% din cazuri). Ea acoperă în totalitate cristalinul lăsînd doar la periferie o zonă transparentă, b) *glaucomul congenital* (asociat cu cataracta congenitală) apare în primii doi ani de viaţă sau

chiar de la naştere. Mai rar se constată microftalmie, enoftalmie sau exoftalmie, mioză, leziuni corneene primitive sau secundare hipertoniei oculare.

Manifestările din partea sistemului osos sînt reprezentate de fragilitate osoasă, osteoporoză generalizată şi rahitism.

Nefropatia din sindromul Lowe se manifestă mai mult prin semne bioumorale decît prin simptomatologie clinică. Etiologia bolii este necunoscută, iar patogeneza mult discutată şi controversată. Se consideră că sindromul Lowe ar fi determinat de un deficit tubular renal, datorat unei tulburări metabolice ereditare care se manifestă prin aminoacidurie şi diminuarea capacităţii renale de a forma şi elimina ionul de amoniu. Manifestările nervoase sînt considerate a fi primitive sau secundare unei encefalopatii metabolice. Cele oculare sînt cauzate de tulburarea dezvoltării embrionare între săptămîna a 5-a—a 8-a. Afecţiunea se transmite ereditar, după modul recesiv, legat probabil de sex (afectează doar bărbaţii) sau dominant (cazuri izolate familiale). Cariotipul nu arată anomalii de formă, număr sau de dispoziţie a cromozomilor (5).

Histopatologie

În stadiile iniţiale ale bolii, morfologia renală este normală. Ulterior, se observă o dilatare a tubului nefronului. Tubii devin dilataţi, neregulaţi şi plini cu cilindri coloidali. Celulele epiteliale tubulare apar aplatizate, iar infiltraţia interstiţială cu celule rotunde se instalează treptat. După o evoluţie de circa 5 ani, leziunile renale sînt mai importante, însă localizate. Se observă în această fază, o atrofie tubulară, fibroze interstiţiale focale şi modificări ale glomerulilor ce pot merge pînă la hialinizare.

Simptomatologie

Cel puţin la începutul bolii, simptomatologia clinică este foarte săracă. Boala se manifestă prin proteinurie moderată de 0,5—3 g‰, însă constantă ; glicozurie normoglicemică, care atestă că se datoreşte exclusiv leziunilor tubulare renale ; hiperaminoacidurie constantă, precoce, de tip generalizat, dar fără interesarea acizilor dicarboxilici ; fosfaturie moderată inconstantă, cu semnificaţie necunoscută ; hipofosfatemie cu hiperfosfaturie ce depăşeşte 50 mg/kilocorp/zi ; fosfatazele alcaline crescute ; acidoză cronică hipercloremică ; pH-ul sanguin scăzut, iar pH-ul urinar sub 6. După încărcare cu clorură de amoniu, amoniuria creşte puţin, însă aciditatea titrabilă mai

mult. Se observă de asemenea o eliminare crescută de acizi organici: acid piruvic, α-cetoglutaric și citric.

Evoluție

Sindromul Lowe evoluează din punct de vedere clinic și biomorfologic în trei etape. Prima etapă se caracterizează prin discreția leziunilor histologice și apariția primelor semne de suferință tubulară. A doua fază este reprezentată de existența tubulopatiei grave însoțită de acidoză, hiperaminoacidurie și eventual modificări de concentrare a urinei. A treia fază, se caracterizează printr-o atenuare a sindromului biologic și aspectul neevolutiv și cicatricial al leziunilor renale. Atît evoluția cît și prognosticul sînt nefavorabile. Prognosticul imediat este relativ bun, dar cel îndepărtat este nefavorabil, deoarece bolnavii rămîn cu o mare întîrziere psihică și cecitate.

Tratament

În lipsa unui tratament etiologic, se recurge la o terapie simptomatică ce urmărește : *corectarea acidozei* prin administrare de porțiuni alcalinizante cu citrat de sodiu și de potasiu, regim dietetic hipoclorurat și *corectarea rahitismului* prin administrare de vit. D_3 în doze mari. Metodele terapeutice de mai sus pot influența favorabil numai tulburările renale și osoase. Tulburările oculare, creșterea și dezvoltarea psihico-somatică a copilului rămîn însă neinfluențate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ (tubulodisplaziile 6–19)

1. *Baron D. N., Dent C., Harris H., Hart E. W., Jeppson J. B. :* Lancet, 1956, 2, 421 ; 2. *Bartter F. C., Bigieri E. C. :* Ann. Intern. Med., 1958, vol. 48 ; 3. *Carpenter E. D. :* Canad. J. Med. Tech. 1954, 16, 53 ; 4. *Blad W.H., Bassett S. H. :* Metabolism, 1953, 2, 218 ; 5. *Bradley S. :* Amer. J. Med., 1956, 20, 448 ; 6. *Brokaw A. :* Amer. J. Physiol., 1953, 172, 333 ; 7. *Biserte G., Paysant P., Boulanger P. :* Sem. Hôp. Paris, 1959, 7, 1529 ; 8. *Costică I. :* Boli renale bilaterale. Edit. Med. București, 1972 ; 9. *Cox G. J., Hudson L. :* J. Nutrition, 1930, 2, 271 ; 10. *Craig J. M., Schwartz R. :* Arch. Path. (Chicago) 1957, 64, 245 ; 11. *Darmady E. M. :* Ciba Foundation Symposion on the kidney, 1954 ; 12. *Dent C., Harris H. :* Ann. Surg. Eugen., 1951, 6, 60 ; 13. *Dent C., Senior B., Walshe J. :* J. Clin. Invest., 1954, 33, 1216 ; 14. *De Vries A., Hochwa S.* and cow. : Am. J. Med., 1957, 23, 408 ; 15. *De Toni G. :* Minerva Ped., 1955, 7, 1 ; 16. *Debré R., Royer P., Lestradet H. :* Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 235 ;

17. *Debré R., Marie J., Cléret F., Messimy R. :* Arch. méd. enf., 1934, 37, 597 ; 18. *De Toni G. :* Acta Pediat., 1933, 16, 479 ; 19. *Dermont P. :* Acta Spec. Nephr., 1943, 12, 10 ; 20. *Doolan P., Harper H., Hutchin M., Alpen E. :* Am. J. Med., 1957, 23, 416 ; 21. *Dongradi G. :* Vie Méd. Quet. Cert. 1974, 55, 51 ; 22. *Duncan G. :* Bolile metabolismului. Edit. Med. Buc. 1966 ; 23. *Fateeva E., Tatokenco V. :* Pediatria, 1960, 9, 51 ; 24. *Fanconi G. :* Jahr Kinderhk, 1936, 147, 299 ; 25. *Fanconi G. :* Dtsch. Med. Wschr., 1962, 87, 98 ; 26. *Fanconi G., Prader A. :* Schweiz. Med. Wschr., 1953, 186 ; 27. *Fanconi G., Albertini A. :* Helv. paed. Acta, 1948, 3, 95 ; 28. *Field M., Reiss E. :* J. Clin. Invest., 1960, 39, 1807 ; 29. *Froesch E., Winegrad A., Renold A. :* Helv. med. Acta, 1957, 24, 548 ; 30. *Goldstein N., Randall R. :* Neurology, 1962, 12, 213 ; 31. *Harris H., Warren F. :* Biochem. J., 1954, 32, 57 ; 32. *Harris H., Robson E. :* Am. J. Med., 1957, 22, 774 ; 33. *Harris H., Mittwoch U. :* Ann. Hum. Genet., 1955, 20, 57 ; 34. *Hungerland H. :* Regensb. Jahrb., 1956, 4, 1 ; 35. *Jackson R., Block R. :* J. Biol. Chem. 1932, 98, 465 ; 36. *Jacobellis M., Muntwyller E. :* Am. J. Physiol., 1953, 172, 477 ; 37. *Jonxis J. :* Helv. paediatric Acta, 1955, 10, 245 ; 38. *Jonxis J. and. cow. :* Lancet, 1952, 11, 1015 ; 39. *Julliard E., Piguet A. :* Ann. Paed., 1954, 189, 257 ; 40. *Juillard E., Piguet A. :* Ann. Paed., 1954, 183, 300 ; 41. *Käser H., Cottier P., Antener J. :* Helv. Paed. Acta 1961, 10, 580 ; 42. *Kyle L., Cassary J. :* J. Clin. Endocrinol., 1956, 16, 599 ; 43. *Lièvre J., Bloch-Michel :* Sem. Hôp. Paris, 1955, 31, 1498 ; 44. *Lichtwitz A. :* Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 1261 ; 45. *Lignac G. :* Arch. Klin. Med., 1924, 145, 139 ; 46. *Linneweh F. :* Klin. Wschr., 1951, 633 ; 47. *Luder J., Sheldon W. :* Arch. Dis. Child., 1955, 30, 160 ; 48. *Lowe C., Terry M., McLachlan E. :* Am. J. Dis. Child., 1952, 83, 164 ; 49. *Mach R. :* Schweiz. Med. Wschr., 1962, 92, 1027 ; 50. *Milne M. D., Crawford and cow. :* Quart J. Med., 1960, 29, 407 ; 51. *Milne M., Stanbury S. :* Quart. J. Med. 1952, 21, 61 ; 52. *Milne M., Muehrcke R. :* Brit. Med. Bull, 1957, 13, 15 ; 53. *Morgan H., Stewart W. :* Quart. J. Med., 1962, 31, 361 ; 54. *Muhercke R., Bontings L. :* Clin. Res., 1958, 6, 413 ; 55. *Parlier W., Pradel A., Fanconi G. :* Pediactrics, 1955, 16, 228 ; 56. *Popescu O. :* Sindroame în pediatrie. Edit. Medicală Buc. 1974 ; 57. *Richet G., Fritel D. :* Bull. Mem. Soc. Hop. Paris, 1957, 73, 361 ; 58. *Reubi F. :* Nephrologie Clinique. Edit. Masson Paris, 1963 ; 59. *Relman A. S., Schwartz W. B. :* New Engl. J. Med., 1956, 255, 195 ; 60. *Seldin D., Welt L., Cort J. :* Yale J. Biol. Med., 1956, 29, 229 ; 61. *Spargo B. :* Lab. Clin. Med., 1954, 43, 802 ; 62. *Trautmann J. :* Klin. Mbl.-Augenheilk : 1964, 145, 60 ; 63. *Uzman L., Denny-Brown D. :* Am. J. Med. Sci., 1948, 215, 599 ; 64. *Vogel F. S. :* Am. J. Path. 1960, 36, 699.

ACIDOZELE TUBULARE
(Generalități)

După cum se știe, există patru mari categorii de tulburări acidobazice : *acidoza respiratorie, acidoza metabolică, alcaloza respiratorie* și *alcaloza metabolică*.

Acidoza metabolică din afecțiunile renale poate să apară pe mai multe căi. Astfel, în unele cazuri, cauza ei este o incapacitate specifică a mecanismului răspunzător pentru transportul cuplat al sodiului cu ionii de hidrogen. Defectul constă dintr-o incapacitate de transport a ionilor de hidrogen contra gradientului obișnuit dintre celula tubulară renală și lumen. În consecință, pH-ul nu poate să scadă sub 6, reabsorbția bicarbonatului este diminuată, fapt ce determină o pierdere prin urină a acestor protoni acceptori. În numeroase cazuri de acest tip de boală, filtrarea glomerulară este normală sau numai ușor diminuată și numai perturbarea compoziției lichidelor extracelulare reprezintă reflectarea pierderii de bicarbonat de sodiu. Aceasta se manifestă primitiv printr-o scădere a bicarbonatului și o creștere a concentrației ionului clor. Transportul activ creează o diferență de potențial între lichidul din lumen și lichidul interstițial, primul fiind negativ. Această forță electivă tinde să excludă un anion din lumen sau să provoace secreția unui cation în lichidul luminal.

Cele mai importante forme clinice sînt (18) :

20. ACIDOZA HIPERCLOREMICĂ CU NEFROCALCINOZA ȘI MODIFICĂRI ALE SCHELETULUI (Sindromul Lightwood-Buttler-Albright)

Este o acidoză tubulară primitivă descrisă mai întîi de Lightwood în 1935 (14), de Buttler în 1936 (6) și de Albright în 1940 (14) (2).

În cadrul acestor acidoze tubulare primitive, pot fi deosebite două entități nosologice distincte : a) *acidozele tubulare cronice*, ireversibile, întîlnite atît la adulți cît și la copii, cunoscute sub denumirea de *sindromul Albright-Buttler* și b) *acidozele tubulare ale sugarului*, tranzitorii și reversibile identificabile sub denumirea de *sindromul lui Lightwood*. În ambele forme atît patogenia cît și fiziopatologia îmbracă aspecte identice, deosebirea constituind-o doar caracterul tranzitoriu sau permanent al bolii și vîrsta de apariție a ei (8).

21. ACIDOZA HIPERCLOREMICĂ CU HIPOCITRATURIE (Sindromul Buttler-Albright)

Este o acidoză tubulară cronică determinată de o incapacitate primitivă și definitivă a tubului distal de a acidifia urina. Afecțiunea este relativ rară și afectează în egală măsură ambele sexe. Nu există predilecție pentru vîrstă, apariția sindromului putîndu-se

manifesta încă de la vîrsta sugarului (la 7 luni într-un caz a lui Foss și colab. (12) sau și la vîrsta adultă. Boala are caracter familial.

Etiologia bolii este necunoscută și în acest sens se deosebește de formele secundare (cunoscute) ce apar în cursul pielonefritelor cronice, a hidronefrozei, mielomului multiplu, malformațiilor congenitale, intoxicații cu vit. D_2, paraldehidă, sulfamide etc., cît și de acidozele tubulare proximale, consecutive tulburărilor de reabsorbție ale bicarbonaților. Afecțiunea trebuie separată din punct de vedere etiologic de acidoza hipercloremică, care apare în insuficiențele tubulare complexe din sindromul Toni-Debré-Fanconi.

Anatomie-patologică

Leziunile renale sînt foarte moderate, mai ales la începutul bolii. În perioada de debut și de stare, microscopia electronică pune în evidență tumefieri ale mitocondrilor și pierderea „marginii în perie", asemănătoare cu cele găsite de Litman (15) în sindromul Toni-Fanconi-Debré asociat cu acidoză (27) (28). Mai tîrziu, în special la bolnavii netratați, apar leziuni secundare de nefrocalcinoză și nefropatie interstițială. În stadiile terminale, se produc o atrofie tubulară gravă și o scleroză glomerulară.

Patogenie

Multă vreme a fost acceptată ipoteza lui Albright potrivit căreia, la baza patogenezei sindromului ar fi un defect de amoniogeneză, al cărui consecință ar fi o pierdere de baze fixe (calciu, Na, K) eliminate în locul amoniacului (2). Latner și Burnard contestă această teorie și admit ca punct de plecare o tulburare primară a reabsorbției de bicarbonați și a secreției de acizi (13). În prezent se crede că tulburarea inițială ar fi reprezentată de o incapacitate primară a tubilor de a stabili gradienți mari de concentrație de ioni de H^+ de-o parte și de alta a celulei tubulare distale. Această anomalie s-ar datora incapacității tubilor distali de a excreta H^+ în urină. Alți autori, admit existența secreției de H^+ în urină, dar afirmă că în același timp, datorită unei retrodifuziuni crescute, aceștia sînt reabsorbiți în mod excesiv. Acumularea ionilor de H^+ în celulele renale ar induce o acidoză locală care ar facilita apariția hipercitratemiei și o diminuare a capacității de concentrare a urinii. Faptul că după tratament persistă încă deficitul de concentrare demonstrează existența concomitentă și a unor leziuni renale interstițiale (7).

Fiziopatologie

Mecanismul patogenetic de mai sus explică fiziopatologic apariţia unor tulburări bio-umorale ce apar în cursul evoluţiei bolii. Astfel, tulburarea de acidificare a urinei produce o acidoză sanguină, o hipercloremie şi o fugă urinară de cationi. După cum se ştie, clorul se absoarbe în exces în toate reabsorbţiile deficitare de bicarbonat.

Pierderile de K^+ explică hipokaliemia şi hipotonia musculară, iar cea de Ca^{++} produce o hiperparatiroidie secundară, fapt demonstrat de prezenţa hiperfosfaturiei, a hipofosfatemiei şi a probei Ellsworth-Howard negativă, care în final, sînt răspunzătoare de modificările osoase. Poliuria este determinată de pierderea ansamblului de electroliţi (poliurie osmotică). Faptul că această poliurie este pitresino-rezistentă, demonstrează că originea ei nu poate fi decît o consecinţă directă a calciuriei (7).

Simptomatologie

Tabloul clinic variază în raport cu vîrsta bolnavului şi cu perturbările umorale. La copilul mic simptomatologia se instalează cam între 6—9 luni. Debutul este în general, insidios prin anorexie, sete şi vărsături. În perioada de stare, în afară de semnele de mai sus, se observă o întîrziere a dezvoltării somatice, care se dezvoltă progresiv spre constituirea unui nanism armonios şi rahitism. Se mai poate observa o distrofie adiposo-genitală şi în stările mai avansate pot apare nefrocalcinoza, litiaza renală precum şi infecţia căilor urinare. La adult, acuzele cele mai frecvente aparţin aparatului renal (poliurie, colici, nefretice, pielonefrite etc.). Mult mai rar decît la copil, apar simptome legate de tulburările osoase, cum ar fi osteomalacia cu pseudo-fracturi de tip Looser-Milkman. Se mai observă de asemenea paralizii musculare flasce, datorită hipokaliemiei. La examenul radiologic se observă prezenţa semnelor de litiază urinară şi de nefrocalcinoză, care întotdeauna este bilaterală (16).

Semnele biologice sînt caracteristice

Urina este neutră sau alcalină şi cu o proteinurie minimă şi intermitentă. Uroculturile sînt de obicei pozitive. Densitatea urinară este scăzută fiind între extremele de 1000—1010, care nu pot fi depăşite nici în cursul probei de concentrare Volhard. Dealtfel şi alcalinitatea urinei este rezistentă şi chiar după încercările cu clorură de amoniu sau acizi, ea nu are tendinţa de a coborî sub 6,5. În urină, se evidenţiază cantităţi crescute de fosfaţi şi bicarbonaţi de potasiu, hipocitrurie şi un deficit de amoniac şi de acizi titrabili (2) (24).

În sînge, rezerva alcalină este scăzută (10—20 mEq/1) şi scade şi mai mult în cursul vărsăturilor (16). Ea se întovărăşeşte de o hipercloremie constantă (110—130 mEq/1), hipokaliemie, hipofosfatemie, calciurie normală şi o creştere a fosfatazelor alcaline. *Explorarea funcţională* renală demonstrează originea distală a dezechilibrului acido-bazic, permiţînd totodată precizarea diagnosticului bolii. În timp ce funcţiile glomerulare sînt normale, cele tubulare arată deficienţe importante. Astfel, testul încărcării cu sulfaţi sau fosfaţi, care explorează capacitatea tubilor de a excreta ionii de H^+, arată că secreţia acestui anion este normală, însă tubul distal nu este capabil să stabilească gradienţi mari de concentraţie de-o parte şi de alta a celulelor tubulare. Spre deosebire de aceasta, administrarea de clorură de amoniu este capabilă să producă o acidificare normală a urinei, datorită creării unor gradienţi mari de presiune a ionilor de H^+. Celelalte teste demonstrează că tulburările amoniogenezei sînt secundare, iar reabsorbţia bicarbonatului creşte numai puţin după diamox, test care permite aprecierea cotei de bicarbonaţi reabsorbiţi prin influenţa directă a anhidrazei carbonice, în pofida $TmCO_3H^-$ (după încărcări), care este normal. Se mai demonstrează o lipsă de răspuns la parathormon în cursul probei Ellsworth-Howard şi la încărcarea cu calciu (hipercalciurie provocată) şi un răspuns bun la încărcarea cu vit. D_2.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se pune pe baza leziunilor scheletale eliminîndu-se alte forme de rahitism şi osteomalcie, a nefrocalcinozei, pe incapacitatea tubilor renali de a acidifia urina şi pe urmările dezechilibrului acido-bazic asupra echilibrului hidrosalin şi fosfocalcic. *Diagnosticul diferenţial* se face cu rahitismul comun, care poate evolua uneori cu acidoză hipercloremică şi care se ameliorează sau se vindecă după administrare cu vit. D_2, cu diabetul fosfaturic care evoluează cu hipofosfatemie, de rahitismul renal prin malformaţii ale căilor urinare (evoluează cu hiperazotemie, hiperfosfatemie, şi acidoză normocloremică), cu rahitismul din sindromul Toni-Debré-Fanconi, din sindromul Lowe-Terrey-McLachlan. Sindromul Buttler-Albright mai trebuie deosebit de sarcoidoză, hiperparatiroidia primitivă, mielomul multiplu, hipervitaminoza D, hipercalcemia idiopatică

Lightwood, litiaza renală cu infecţii secundare, sindromul lapte-alcaline, pielonefrita recidivantă etc.

Evoluţia bolii depinde pe de-o parte de tratament, iar pe altă parte de entitatea deficitului tubular renal. Bolnavii netrataţi evoluează progresiv spre nefrocalcinoză, litiază renală, pielonefrită cronică, insuficienţă renală cronică şi exitus. Cazurile tratate precoce au un prognostic bun, putînd rămîne mulţi ani staţionare. Tratamentul poate avea o influenţă favorabilă asupra sindromului biologic şi asupra osteomalaciei.

Tratament

Principalele obiective ale tratamentului constau în evitarea nefrocalcinozei şi redresarea dezvoltării somatice. În ceea ce priveşte regimul alimentar, se recomandă o reducere a clorurii de sodiu din alimentaţie pentru a anihila o parte din defectul de concentrare a rinichiului. Corectarea acidozei şi a pierderilor electrolitice poate fi realizată prin administrarea soluţiilor alcaline, cu excepţia sindromului Lightwood. Prin acest tratament se obţin efecte favorabile în ceea ce priveşte starea generală cît şi modificările osoase. Se recomandă fie soluţia Shohl compusă din acid citric 140 g, citrat de Na 98 g şi apă q. s. p. 1000 ml., sau soluţia lui Lightwood compusă din acid citric 60 g, citrat de sodiu 100 g şi apă distilată q. s. p. 1000 ml (este mai bine tolerată de bolnavi). Se administrează cîte 50—100 ml. zilnic. În caz de hipokaliemie, jumătate din citratul de sodiu poate fi înlocuit cu citratul de K (Reubi). Unii autori printre care Richet şi Ardaillou (21) preferă bicarbonatul de sodiu în doze de 6—8 g pe zi. Rezultatele terapeutice depind de precocitatea tratamentului. După apariţia nefrocalcinozei, orice tartament nu poate împiedica apariţia insuficienţii renale.

În vederea combaterii hipokaliemiei şi a tulburărilor metabolismului fosfo-calcic, se va administra K (bicarbonat sau citrat de K), precum şi doze mici de vit. D_2. Tratamentul alcalinizant trebuie continuat toată viaţa. El va fi repartizat în 3 prize zilnice, crescîndu-se progresiv în raport cu nevoile organismului. Se va acorda o mare prudenţă pentru a împiedica atît alcaloza cît şi alcalinizarea urinei, care facilitează infecţiile urinare. Dozele de soluţii alcaline (sau bicarbonat) sînt în funcţie de normalizarea pH-ului şi a concentraţiei de bicarbonaţi sanguini şi de scăderea calciuriei sub 2 mg/kilocorp pe zi. Asociaţia vit. D_2 cu bicarbonatul de Na reduce hipercalciuria, previne acidoza şi recidivele de litiază (5) şi corectează tulburările metabolismului osos. EDTA pare a avea o influenţă favorabilă în nefrocalcinoză. În litiază, se recurge la intervenţie chirurgicală.

22. ACIDOZA HIPERCLOREMICĂ IDIOPATICĂ TRANZITORIE A SUGARULUI (Sindromul Hartmann, Lightwood, Payne)

Este o afecţiune care are raporturi foarte strînse cu sindromul Buttler-Albright, de care o deosebeşte incidenţa ei la copii, precum şi evoluţia spontan reversibilă.

Apare la sugar şi la copilul mic între 3—18 luni, după o perioadă de dezvoltare somatică şi psihică normală. Nu are caracter familial. Apariţia bolii, după o perioadă variabilă de latenţă, este explicată de alăptarea la sîn, simptomatologia ei manifestîndu-se din momentul înţărcării.

Tabloul clinic se instalează insidios şi este dominat de anorexie persistentă, foarte rebelă la tratament, însoţită deseori de vărsături, constipaţie, scădere ponderală, hipotonie musculară şi poliurie. Concomitent, mai poate fi observată o alterare a stării generale, iritabilitate şi apatie. Rareori pot fi întîlnite semne de rahitism şi aspecte radiologice de nefrocalcinoză. Din punct de vedere biochimic, se găsesc de obicei scăderea bicarbonaţilor plasmatici, hipercloremie şi un pH urinar de 6,5—7,2. În urină, sînt excretate baze anorganice (Na, K, Ca) în cantităţi crescute, fiind scăzute în schimb în sînge. Modificările chimismului sanguin se datoresc anacidogenezei (10). În multe cazuri, afecţiunea poate fi precedată de o pielonefrită.

Evoluţia se face spre vindecare definitivă (fapt ce o deosebeşte de sindromul Buttler-Albright), dacă se aplică precoce un tratament alcalinizant. Fără aplicarea unui tratament adecvat, boala poate deveni gravă, moartea putînd surveni în cursul unor accidente de acidoză, deshidratare sau infecţii supraadăugate (8). Nefrocalcinoza este factorul favorizant al dezvoltării ulterioare a insuficienţei renale progresive.

Tratamentul constă din regim alcalinizant şi administrarea zilnică de 50—100 ml. sol. acid citric 15% şi citrat de sodiu 10%, pînă la obţinerea unei creşteri efective în greutate şi menţinerea constantă, timp de cel puţin 3 luni, a unei rezerve alcaline de peste 20 mEq/l.

23. ACIDOZA HIPOCLOREMICĂ CU RAHITISM (Sindromul Boyd-Stearns ; acidoza renală hipocloremică cu rahitism tardiv)

Este o afecţiune foarte rară, care se întîlneşte numai la copilul mic şi se caracterizează printr-o întîrziere în dezvoltarea somatică,

rahitism, simptome renale reprezentate prin poliurie cu izostenurie, proteinurie şi glicozurie intermitentă. În afară de simptomele de mai sus, mai pot fi observate şi următoarele perturbări umorale : acidoză, hipocloremie, hipokaliemie şi hipocalcemie. Patogeneza sindromului este necunoscută. Reubi şi Roggo (20) au putut produce o acidoză hipocloremică prin administrare de diamox la iepure. Spre deosebire de patologia umană, la aceste animale nu se observă nici un fel de tulburare a metabolismului fosfocalcic, nici apariţia unei nefro-calcinoze şi nici leziuni osoase. Ceea ce au demonstrat aceste experienţe este faptul că o inhibiţie a anhidrazei carbonice poate produce la specii diferite fie o acidoză hipercloremică (cîine), fie o acidoză hipocloremică (iepure). Se pare că regimul alimentar favorizează această diferenţiere reacţională. La om şi cîine, spre deosebire de ierbivore, alimentaţia obişnuită lasă în organism un excedecent de radicali acizi. În afară de hipocloremie, acest sindrom se aseamănă din punct de vedere simptomatologic şi terapeutic cu sindromul Lightwood-Buttler-Albright.

24. ACIDOZELE HIPERCLOREMICE DE ORIGINE MEDICAMENTOASĂ

Vor fi descrise trei circumstanţe în care unele substanţe pot produce o acidoză hipercloremică : a) *după administrare de clorură de amoniu*, b) *după administrare de rezine schimbătoare de baze*, şi c) *după unii inhibitori ai carbonhidrazei* (ederen, diamox, fonurit).

1° *Acidoza hipercloremică după administrare de clorură de amoniu* se manifestă prin acidoză hipercloremică, alcalinurie, hipokaliemie. Cînd tratamentul devine cronic, fenomenele sînt mai estompate şi pot chiar dispare.

2° *Acidoza hipercloremică* poate apare după administrare de rezine schimbătoare de ioni (amestec de anioni şi cationi) care conţin şi K. Din această cauză, acidoza hipercloremică se însoţeşte sau nu şi de hipokaliemie. Tulburările sînt reversibile după oprirea medicaţiei respective.

3° *Inhibitorii carbonahidrazei* (diamox, ederen, fonurit) pot determina o eliminare crescută de bicarbonaţi. În urma acestui fapt apare o acidoză hipercloremică, dacă administrarea medicamentului este de lungă durată. Aceste fenomene sînt mai frecvente în oftalmologie, unde diamoxul se întrebuinţează timp îndelungat în glaucom, nu ca efect diuretic. Acidoză hipercloremică poate apare şi după tratament cu ederen (metoda Puskas) în maladia ulceroasă gastroduodenală, dacă nu se administrează concomitent şi medicaţie alcalinizantă.

La bolnavii la care medicamentul se administrează ca diuretic, el nu poate fi întrebuinţat timp îndelungat, deoarece efectul său se epuizează rapid, ceea ce impune utilizarea lui în mod intermitent. Odată cu întreruperea medicaţiei, modificările urinare retrocedează.

25. ACIDOZA SECUNDARĂ URETERO-COLONOSTOMIEI

Tendinţa bolnavilor la care s-a efectuat o uretero-colonostomie de a prezenta o stare de acidoză, a fost pentru prima dată descrisă de Boyd în 1931 şi 1950 şi de Ferris şi Odel (11) în 1950, care au precizat caracteristicile clinice şi umorale ale sindromului.

În cazurile grave, tabloul clinic se manifestă prin anorexie, greţuri, vărsături, sete, diaree şi stare generală proastă. Dacă sigmoidouretero-stomia a fost efectuată la copii, se poate dezvolta ulterior şi rahitism. Din punct de vedere biologic, se constată o acidoză hipercloremică, cu sau fără azotemie. În ceea ce priveşte patogenia acestui sindrom, părerile sînt împărţite. Unii (3) explică apariţia afecţiunii prin faptul că în urma uretero-colonostomiei, ureea ar difuza mai uşor prin peretele intestinal, care la rîndul lui reabsoarbe mai mult clor decît sodiu. Alţii (25) cred că afecţiunea apare din cauză că majoritatea bolnavilor care sufăr această intervenţie prezintă numai rareori rinichi indemni, din cauza unei infecţii ascendente sau a stazei urinare şi dacă ei au scăpat anterior, după operaţie sigur că-şi vor contamina cu germeni căile urinare, pe cale retrogradă, de la nivelul colonului. De aceeaşi părere este şi Reubi.

TRATAMENTUL are ca obiectiv reducerea aportului de clor, administrarea de bicarbonat de sodiu sau citrat de K (în caz de hipokaliemie), precum şi cantităţi adecvate de apă şi sare pentru corectarea diabetului asociat. Instalarea unei acidoze la aceşti bolnavi şi în general la toţi indivizii cu afecţiuni urologice se manifestă precoce şi permite decelarea la timp a unor episoade de înrăutăţire bruscă. Corectarea rapidă a echilibrului acido-bazic duce la ameliorarea acestor manifestări (respiraţie acidozică, paralizii musculare reversibile şi eventual come). Alte măsuri preventive constau din evitarea stazei urinare prin evacuarea frecventă a urinii, ingestia unor cantităţi sporite de apă. Infecţiile urinare vor fi stăpînite prin administrare de antibiotice. Reubi recomandă abuşarea ureterului la piele pentru că diminuă tulburările umorale şi infecţiile renale ascendente.

26. HIPERCLOREMIA CU SAU FĂRĂ ACIDOZĂ DIN SINDROMUL NEFROTIC (Sindromul Reubi)

În afară de hipoprotidemie, hiposerinemie, hiperlipidemie, hipokaliemie, hipercolesterolemie, în sindromul nefrotic poate apare o hipercloremie cu sau fără acidoză, sindrom individualizat în 1957 de Reubi (17). Această perturbare umorală este mai frecvent întîlnită în formele lobulare de sindrom nefrotic. În timp ce hipercloremia este constantă, acidoza se observă mult mai rar. În cele mai multe cazuri există o hipoelectrolitemie datorită deplasării apei de către lipide, totuși raportul Cl/Na este aproape totdeauna superior valorii normale. Deoarece, la majoritatea bolnavilor se observă o corelație strînsă între hipoproteinemie și hipercloremie, se crede că aceasta din urmă n-ar reprezenta decît un fenomen compensator provocat de diminuarea echivalenților acizi proteici față de anioni. Această explicație a patogenezei hipercloremiei sindromului nefrotic este numai ipotetică. Ea nu poate justifica diminuarea facultativă a bicarbonaților. Dealtfel, se știe că administrarea la acești bolnavi a glicocorticoizilor, poate normaliza coeficientul Cl/Na fără a modifica hipoproteinemia.

Căutarea unei explicații endocrinologice (hiperaldosteronism) s-a lovit de faptul că aldosteronismul se însoțește de o alcaloză hipocloremică cu natremie facultativă și nu de hipercloremie și acidoză. Hipercloremia cu sau fără acidoză din sindromul nefrotic n-are interes practic decît pentru diagnosticul diferențial cu celelalte hipercloremii.

27. ACIDOZA HIPERCLOREMICĂ DIN PIELONEFRITA CRONICĂ ȘI UNELE NEFROPATII SCLEROZANTE

Pielonefritele cronice, litiazele renale infectate și rinichiul polichistic sînt afecțiunile care se pot însoți cel mai frecvent de acidoză hipercloremică. Această perturbare umorală mai poate fi întîlnită de asemenea în glomerulonefrita cronică, nefroangioscleroză și în unele nefropatii toxice (mai ales cu sulfamide). Incidența acidozei hipercloremice în aceste afecțiuni este însă cu totul excepțională, pe primul plan rămînînd pielonefrita cronică.

După cum afirmă Reubi, nu este vorba de o insuficiență tubulară pentru că sînt interesați în procesul morbid glomerulii, interstițiul și vasele sanguine. Atît filtrația glomerulară cît și fluxul plasmatic renal sînt foarte scăzute. Aceste tulburări împreună cu altele sînt responsabile de apariția hiperazotemiei. Bolnavii prezintă poliurie, izostenurie, leucociturie, proteinurie, calciurie moderată. Urina are o reacție acidă. În sînge, rezerva alcalină este scăzută, clorurii crescuți, K și Na variabili, calciul scăzut, fosforul crescut, iar fosfatazele alcaline normale sau moderate crescute. În sînge, azotul neproteic este moderat crescut.

Din punct de devere clinic, acidoza hipercloremică nu prezintă un tablou caracteristic. Boala se prezintă cu simptomele specifice afecțiunii primare care a determinat-o : oboseală, dureri lombare, cefalee, anorexie, anemie. Nu se observă nefrocalcinoză și nici osteomalacie.

În ceea ce privește patogenia bolii, nu există date sigure. Se crede că leziunile tubulare determină un deficit de carboanhidrază. Această ipoteză este infirmată de faptul că reacția urinei este acidă. Este greu de înțeles de ce aceste particularități umorale rămîn apanajul unui mic număr de pielonefrite. De altfel, din punct de vedere histopatologic, nu există diferențieri ale acestor pielonefrite (cu acidoză) de cele banale și cu altele, care se întovărășesc de tulburări electrolitice caracteristice.

Diagnosticul pozitiv al afecțiunii se sprijină pe existența unei nefropatii sclerozante cu deficiență marcată a funcției renale și cu prezența unei acidoze hipercloremice. *Diagnosticul diferențial* trebuie făcut totdeauna cu sidromul Lightwood-Buttler-Albright pe baza următoarelor semne : urină acidă, absența calciuriei, funcții renale reduse, hiperazotemie, tendință la hiperfosfatemie și absența nefrocalcinozei și a leziunelor osoase.

Tratamentul constă în primul rînd din tratarea afecțiunii de bază, de obicei, pielonefrita cronică. Acidoza va fi tratată prin administrare de citrat și bicarbonat de sodiu (cîteva grame pe zi). Dacă bolnavii prezintă grețuri, se va administra poțiune de lactat de Na cîte 500—1000 ml din soluția 1/6 molară.

28. ACIDOZA RENALĂ HIPERGLOBULINEMICĂ

În multe afecțiuni însoțite de hipergamaglobulinemie cum ar fi purpura hiperglobulinemică, sindromul Sjögren, hipergamaglobulinemia idiopatică, crioglobulinemia, hepatita lupoidă, sarcoidioza, coccidiomicoza etc., apare și o acidoză renală tubulară. Incidența acestei acidoze în bolile de mai sus se întîlnește în circa 50% din cazuri. Ea pare a fi determinată de leziunile renale produse de boala

de bază, de alterările secundare reabsorbției proximale a proteinelor filtrate în exces, de o suferință vasculară (purpură vasculară), precum și de influența unor fenomene patogene imunologice, obiectivizate prin existența în serul bolnavilor a anticorpilor precipitanți (purpura hiperglobulinemică, sindromul Sjögren, hipergamaglobulinemia esențială, hepatita lupoidă). Patogeneza acestei acidoze nu este încă destul de clară. Acest fapt se datorește absenței unei legături dintre gravitatea și tipul hipergamaglobulinemiei și tulburarea funcției de excreție de către tubii renali ai ionilor de hidrogen.

BIBLIOGRAFIE (Acidozele tubulare) :

1. *Albrink M., Hald P., Man E., Peters J. :* J. Clin. Invest., 1955, 34, 1483 ; 2. *Albright F., Burnett C., Parson W., Reifenstein E. C. Jr., Ross A. :* Medicine, 1946, 25, 399 ; 3. *Anmis D., Alexander M. :* Lancet, 1952, 11, 603 ; 4. *Boyd J. D. :* Am. J. Dis. Child. 1931, 42, 64 ; 5. *Broberger O., Winberg J., Zettersröm R. :* Acta Paed., 1960, 49, 470 ; 6. *Buttler A. M., Wilson J. L., Farber J. :* J. Pediatrics, 1936, 8, 489 ; 7. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale. Edit. Medicală Buc., 1972 ; 8. *Dimitriu C. C., Beroniade V. :* Nefrologia. Edit. Medicală Buc., 1963 ; 9. *Duncan G. G. :* Bolile metabolismului. Edit. Medicală Buc., 1966 ; 10. *Fanconi G., Wallgren A. :* Manual de pediatrie. Edit. Medicală Buc., 1965 ; 11. *Ferris D. O., Odel H. M. :* J.A.M.A., 1950, 142, 634 ; 12. *Foss G. L., Perry C. B., Wood F. J. :* Quart. J. Med. 1956, 25, 185 ; 13. *Latner A. L., Burnand E. D. :* Quart. J. Med., 1950, 19, 285 ; 14. *Lightwood R. :* Arch. Dis. Child., 1935, 10, 205 ; 15. *Lennon E., Lemann J., Relman A. S. :* J. Clin. Invest., 1955, 15, 119 ; 16. *Lightwood R., Payne W., Black J. :* Pediatrics, 1953, 12, 629 ; 17. *Reubi F. :* Schweiz. Med. Wschr., 1957, 393 ; 18. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson C-ie, 1961 ; 19. *Pines K., Mudge G. H. :* Amer. J. Med., 1951, 11, 302 ; 20. *Reubi F., Roggo J. :* Path. et Biol. (Sem. Hôp. Paris), 1957, 33, 1371 ; 21. *Richet G., Ardailou R. :* Rev. Prat., 1957, 7, 621 ; 22. *Schwartz W., Hall P., Hays R., Relman A. S. :* J. Clin. Invest. 1959, 38, 39 ; 23. *Schwartz W., Jenson L., Relman A. S. :* J. Clin. Invest., 1955, 15, 119 ; 24. *Seringe P. :* Sem Hôp. Paris, 1957, 33, 1082 ; 25. *Wilder E. C., Cotton R. T. :* Am. J. Med., 1953, 15, 433 ; 26. *Wilansky D., Schneidermann C. :* New Engl. J. Med. 1957, 257, 399 ; 27. *Yaffé S., Craig J., Fellers F. :* AMA J. Dis. Child., 1959, 198, 659 ; 28. *Yaffé S., Craig J., Fellers F. :* Am. J. Med., 1960, 29, 168.

29. DIABETUL INSIPID NEFROGEN
(Diabetul insipid pitresino-rezistent)

Diabetul insipid nefrogen este un sindrom clinic caracterizat printr-o tulburare izolată a capacității de concentrare a urinei, datorită rezistenței înnăscute a sistemului tubular față de acțiunea hormonului antidiuretic hipofizar. Primele cazuri de diabet insipid nefrogen au fost raportate de către Waring, Kadjy și Tappau în 1945, la 6 copii de la aceeași femeie. Modul de transmisie a bolii pare a fi heterogen, cel mai adesea recesiv, legat de sex, atingînd esențialmente băieții, în timp ce mamele respective sînt indemne sau prezintă forme intermediare. Totuși, există forme intermediare la băieți și forme majore la fetițe.

Boala este relativ rară, deoarece numai uneori este diagnosticată. Aceasta reiese și din cercetările lui Hurmuzache și colaboratorii (13), care au observat 3 cazuri într-o perioadă de 4 ani. Trebuie separată *forma primitivă de diabet nefrogen* de *formele secundare* datorită pielonefritei cronice, amiloidozei, uropatiilor obstructive, sindromului lapte-alcaline, mielomului multiplu etc. (3) (4). Formele de diabet pitresinorezistent asociate cu hidronefroză sînt încadrate de unii autori în categoria formelor primitive, în care ambele suferințe renale sînt consecința unui factor congenital (19).

Simptomatologie

Boala apare de obicei în primele zile sau săptămîni ale vieții debutînd printr-un accident de deshidratare cronică. Cel mai deseori, setea lipsește fapt ce explică gravitatea tabloului clinic și biologic. Tabloul clasic al bolii devine mai evident cam între 2—4 luni de la naștere, în momentul înlocuirii sau completării alimentației prin lapte praf (cu o concentrație osmotică mai mare decît laptele matern). Atît la noul-născut cît și la sugar, afecțiunea este mai severă și plină de pericole pentru că decompensarea ei poate surveni cu ocazia unor episoade infecțioase sau tulburări digestive. În jurul vîrstei de un an, odată cu apariția senzației de sete, aceste pericole diminuă pentru că boala poate fi mai bine echilibrată. Corecția hiperelectrolitemiei cronice permite, în general, o reluare a creșterii copilului. Totuși, acești copii rămîn plăpînzi și orice agresiune, chiar moderată, poate duce la decompensarea bolii. Pe de altă parte, necesitatea de a bea cantități importante de apă reprezintă o jenă în viața socială și școlară.

Principalele semne clinice sînt vărsăturile neînsoțite de diaree, febra secundară deshidratării cronice sau acute, întîrziere sau oprire în dezvoltarea psihosomatică. Setea intensă începe a se manifesta după mai multe luni de la debutul bolii. Pe primul plan stă deshidratarea, tulburare care obligă bolnavul să ceară ajutorul medicului și care duce de multe ori la decesul bolnavului. Deshidratările grave și repetate duc nu numai la întîrziere psiho-motorie, ci și la

leziuni neurologice focale. Biologic, se remarcă un fenomen izolat şi important : tulburarea de concentrare a urinei. Filtraţia glomerulară este normală atîta vreme cît starea de hidratare se menţine în limite fiziologice. Nu se observă anomalii funcţionale tubulare ; numai în unele cazuri se poate observa o acidoză plasmatică ce nu atinge niciodată intensitatea acidozelor tubulare distale. Proba de acidifiere a urinei cu clorură de amoniu este normală. Calciuria exprimată în debit poate fi crescută din cauza diurezei crescute ; atunci cînd exprimarea ei se face în debit şi concentrare, ea este totdeauna inferioară celor ce se observă în hipercalciuriile idiopatice. Urografia intravenoasă este de obicei normală ; în unele cazuri, poate fi observată totuşi o dilatare vezicală şi ureterală determinată de poliurie. Acest aspect este întîlnit cu totul excepţional în primul an de viaţă.

Anatomie patologică

În general nu există modificări morfologice ale rinichiului. La unii bolnavi, poate fi observată totuşi o reducere a tubilor proximali, dilataţii tubulare şi existenţa unui număr crescut de glomeruli foetali. La microscopia electronică se pune în evidenţă, în unele cazuri, existenţa unor corpusculi cu structură concentrică aflaţi în raporturi strînse cu pereţii mitocondriilor. Aceştia sînt localizaţi atît în tubii proximali cît şi în cei distali.

Patogenie

În diabetul insipid nefrogen, funcţia sistemului nucleu-supraoptic-retrohipofizar este intactă. Mecanismul de integrare perfectă al acestuia reiese din faptul că serul şi urina bolnavilor cu această afecţiune prezintă o acţiune antidiuretică, care creşte în perioadele de deshidratare. Dacă pe lîngă această situaţie mai apare şi faptul că pitresina nu este inactivată mai rapid la aceşti bolnavi decît la normali, reiese că mecanismul etio-patogenic al bolii nu poate fi decît o insuficienţă a organului efector, adică o nereceptivitate a celulelor din tubii distali şi colectori la ADH. Lipsind acţiunea hormonului antidiuretic (ADH), urina hipotonă nu poate fi concentrată în momentul trecerii prin tubul distal şi colector. Acest lucru reiese clar din observaţia că o concentrare plasmatică sau urinară normală sau crescută de ADH nu duce la intensificarea reabsorbţiei de Na în ansa ascendentă, care să crească Na total şi excreţia de aldosteron. Insensibilitatea tubulară la hormonul diuretic ar fi în ultimă

instanţă datorată unei anomalii a adenozin-3, 5'monofosfatului ciclic (3,5 AMP-ciclic) (9).

Diagnostic

Diagnosticul diabetului nefrogen este relativ uşor şi se bazează pe existenţa poliuriei hipotone în prezenţa unei hiperosmolarităţi plasmatice. Examenele care permit afirmarea cu preciziune a diagnosticului de diabet insipid nefrogen sînt următoarele : a) *compararea osmolarităţii plasmatice şi urinare la un individ deshidratat*, în special, la copil ; b) *studiul capacităţii de concentrare maximă a urinei* în hidropenie ; c) *studiul sensibilităţii rinichiului la hormonul antidiuretic* (6).

Compararea osmolarităţii plasmatice şi urinare la un individ deshidratat arată că osmolaritatea urinară este inferioară parametrului izosmotic, în timp ce osmolaritatea plasmatică este superioară valorii de 300 mOsm/kg. Raportul U/P osmolar este deci inferior lui 1, în timp ce există o hemoconcentrare. În absenţa unui osmometru, coexistenţa unei densităţi urinare inferioare la 1010 cu o natremie superioară valorii de 150 mEq/1, are aceeaşi valoare.

Studiul capacităţii de concentrare maximă a urinei în hidropenie nu trebuie efectuat decît dacă copilul nu este deshidratat. Proba este periculoasă cînd există o tulburare de concentrare importantă ; ea trebuie făcută în timpul zilei şi sub control medical strict. Tehnica constă în a cîntări copilul la începutul hidropeniei, adică trei ore după ultima ingestie de lichide şi apoi, din 3 în 3 ore vor fi măsurate greutatea, (individului), volumul şi osmolaritatea urinelor. La începutul şi sfîrşitul probei se determină osmolaritatea şi ionograma plasmatică. Proba se termină cînd se produce o scădere a greutăţii de 5% faţă de baza de plecare, sau, cînd ea este suportată greu. Diagnosticul de poliurie insipidă se pune pe baza contrastului dintre urina diluată (densitate sub 1010 şi osmolaritatea urinară inferioară la 300 mOsm/1) şi o creştere a tonicităţii plasmatice (natremie peste 150 mEq/1 şi osmolaritate peste 300 mOsm/kg).

Studiul sensibilităţii la hormonul antidiuretic constă din injectarea zilnică a 1 unităţi de tanat de pitresină (pe an de vîrstă fără a depăşi 10 unităţi pe zi) timp de 2 zile, proba terminîndu-se în hidropenie. Pitresina poate fi înlocuită cu un produs sintetic de arginină-vasopresină (D.D.A.V.P.) (1).

Aceste 3 probe permit afirmarea existenţei unui diabet pitresino-rezistent. Alte probe renale care caută o altă anomalie tubulară sau o anomalie a filtraţiei glomerulare dau rezultate variabile în report cu etiologia.

Diabetul insipid nefrogen poate fi separat de *polidipsia psihică* prin testul nicotinei (14). Inhalarea fumului de la 1—3 ţigarete (pînă ce apar ameţeli şi senzaţia de rău) stimulează sistemul diencefalo-hipofizar. Dacă acesta este intact şi epiteliul tubular indemn, se produce o antidiureză marcată întovărăşită de creşterea densităţii urinare. La bolnavii cu diabet insipid nefrogen, acest răspuns este negativ.

Un alt procedeu de explorare constă din infuzarea rapidă a unei soluţii hipertonice de clorură de sodiu după hidratarea prealabilă a bolnavului (1) (12). La indivizii normali şi potomani se produce un fenomen de antidiureză, în timp ce acesta lipseşte în diabetul insipid nefrogen. Testul aparţine lui Hickey şi Hare (12) sau lui Carter-Robbins (19). El poate fi combinat cu injecţia de pitresină, în scopul de a diferenţia formele ce răspund hormonului antidiuretic de cele ce sînt rezistente.

Tehnica acestui test constă din a suprima ingestia de lichide timp de 8 ore, după care se dă bolnavului să bea în decurs de o oră cîte 20 ml apă/kilocorp. Se controlează diureza cu ajutorul unei sonde vezicale în decurs de 2—3 perioade a cîte 15 minute. Cînd diureza depăşeşte 5 ml pe minut, se perfuzează intravenos timp de 45 minute, o soluţie de ClNa 2,5%, cîte 0,25 ml/minut şi pe kilocorp. Se controlează diureza din 15 în 15 minute. Dacă nu se produce o antidiureză, se injectează 15—30 minute de la sfîrşitul perfuziei 100 mili-unităţi de pitresină intravenos, controlîndu-se diureza timp de 2 perioade adiţionale de 15 minute. Testul de mai sus permite diferenţierea formelor clinice de poliurii : a) *potomania* arată, ca şi normal, o diminuare a diurezei după perfuzia cu ser clorurat hipertonic ; b) *diabetul insipid diencefalo-hipofizar* nu reacţionează la administrarea de clorură de sodiu hipertonică, însă foarte bine la pitresină ; c) *diabetul insipid nefrogenic* nu reacţionează nici la ser clorurat hipertonic, nici la pitresină (16).

Cîteodată pot fi întîlnite cazuri de diabet insipid de origine extrarenală, care nu răspund la pitresină. Acest fapt arată că testul lui Carter-Robbins trebuie interpretat totdeauna cu rezervă.

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia este mai gravă în primii ani de viaţă ; mai tîrziu, tulburarea se poate ameliora cu vîrsta, însă nu se vindecă niciodată. Din cauza hiperelectrolitemiei, atît creşterea cît şi dezvoltarea intelectuală sînt deficiente (11). O diagnosticare precoce a bolii şi un aport suficient de lichide permit o dezvoltare fizică şi intelectuală normală. La adult, evoluţia şi prognosticul este acela al nefropatiei

care a indus suferinţa tubulară (pielonefrita, glomerulonefroza, uropatiile obstructive etc.). De obicei, aceste cazuri evoluează nefavorabil.

În afară de *poliuriile insipide pitresino-rezistente primitive* reprezentate de diabetul insipid nefrogenic, mai există şi *poliurii insipide pitresino-rezistente secundare*. Dintre acestea din urmă, cele mai importante şi mai frecvent întîlnite sînt :

a) *Poliuriile insipide secundare unor uropatii obstructive* pot fi observate în perioada neonatală sau mai tîrziu. Simptomul principal este reprezentat de o poliurie pitresino-rezistentă izolată, sau dacă atingerea renală este mai severă, ea se asociază şi cu o acidoză tubulară distală. Nu există nici un fel de anomalie tubulară proximală, iar filtrarea glomerulară este indemnă (15). Anomaliile urografiei intravenoase sau a cistografiei retrograde sau suprapubiene, pun diagnosticul.

b) *Poliuriile insipide din cursul nefronoftiziei* se însoţesc de o proteinurie de tip tubular, o acidoză şi o diminuare a filtraţiei glomerulare. În general, rinichii sînt diminuaţi de volum, însă, ca în toate poliuriile, există o dilatare a căilor de excreţie. Diagnosticul de precizie îl face examenul histopatologic, care pune în evidenţă leziuni de tubulonefrită interstiţială difuză. Criteriul anatomic este important pentru diagnostic, deoarece, după cum se ştie, această boală are un prognostic infaust. Majoritatea bolnavilor mor prin fenomene de insuficenţă renală cronică în prima sau a doua decadă a vieţii (17).

c) *Poliuriile insipide din hipercalciuria idiopatică* se întovărăşesc de o întîrziere în dezvoltarea staturo-ponderală cu osteoporoză şi de o proteinurie de tip tubular, precum şi de hipercalciurie. Proba Jadressič-Maira permite separarea poliuriei insipide secundare hipercalciuriei, de poliuria din diabetul insipid nefrogenic. Creşterea diurezei în primele 2 ore de la ingestia a 1000 ml sol. 1% de ClNa mai mică de 50% ar fi specifică calciuriei şi mai mare de 65%, diabetului insipid pitresino-rezistent.

d) *Poliuriile insipide din tubulopatiile complexe* pot fi întîlnite în următoarele afecţiuni : *acidoza tubulară distală a lui Albright, cistinoza, oxaloza, maladia lui Wilson* şi *hiperuricemia congenitală* (sindromul Lesh-Nyhan).

e) *Poliuriile din nefropatiile funcţionale* pot fi întîlnite în *hipercalcemii* şi în *hipokaliemia cu kaliureză conservată* din sindromul Bartter.

f) *Poliurii insipide pitresino-rezistente* mai pot fi observate în unele *pielonefrite, hidronefroze, malformaţii congenitale ale căilor urinare.*

Tratament

Diabetul insipid pitresino-rezistent şi în general toate poliuriile din acest grup cuprind două feluri de măsuri terapeutice : a) *măsuri etiologice* şi b) *măsuri simptomatice*.

1° *MĂSURILE ETIOLOGICE* trebuiesc aplicate ori de cîte ori este posibil : intervenţii chirurgicale în cazul uropatiilor obstructive, administrare de bicarbonat de Na şi de K în acidozele tubulare distale, administrare de clorură de sodiu în hipercalciuriile idiopatice, regim sărac în lupta contra unei hipercalcemii, utilizarea aldactonei şi a suplimentelor potasice în sindromul Bartter.

2° *MĂSURILE SIMPTOMATICE* se referă la *regimul dietetic* şi *tratamentul medicamentos*.

Regimul dietetic constă dintr-o alimentaţie săracă în reziduuri osmotice, care permite o reducere a diurezei. Regimul nu se reduce numai la excluderea sării, ci şi toate fructele şi legumele bogate în săruri minerale. Se recomandă şi o restricţie moderată a proteinelor. Suplimentul de apă trebuie prescris în funcţie de regim. El trebuie repartizat pe întreg nictemerul. La nou-născut, el trebuie administrat prin gastroliză cu pompa. Se administrează lichide în jur de 300 ml/kilocorp.

Diureticele completează regimul dietetic. Se întrebuinţează : *tiazidicele* (chlorthiazida 10—30 mg/kg/zi şi hidrochlortiazida 2—4 mg/kg/zi), care pot reduce diureza cu 30—50% (8) ; *antialdosteronii* potenţează efectul thiazidelor (aldactone 400—600 mg/zi) ; *acidul etacrinic* şi *furosemida* sînt foarte active, însă din cauza brutalităţii de acţiune au o întrebuinţare limitată. Toate diureticele diminuă diureza şi cresc osmolaritatea urinară, care rămîne totuşi inferioară parametrului izosmotic. Modul lor de acţiune nu este clar. Efectul pare a se datora acţiunii saluretice, consecutiv căreia ar apare şi creşterea reabsorbţiei proximale de sodiu, care contribuie la reducerea cantităţii de apă şi sare, ce ajunge la tubul distal, determinînd scăderea diurezei. (10). Este necesar ca tratamentul să se facă intermitent, întrucît după multe zile de administrare de diuretice apare un *„fenomen de scăpare"* asemănător aceluia observat în cursul tratamentului cu aldosteron. Indicaţia ideală a diureticelor este diabetul insipid nefrogenic ocult al sugarului. Graţie lui pot fi evitate multe din accidentele neurologice, care în trecut grevau prognosticul acestei afecţiuni, prognostic care pare a fi excelent din punct de vedere renal.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Aronson A. S., Svenningsen N. :* Arch. S. Dis. Child., 1945, 69, 323 ; 2. *Berlyne G. M. :* Quart. J. Med., 1965, 34, 463 ; 3. *Boulet P., Mirouze J., Barjon P. :* J. Urol. med.-chir., 1958, 64, 583 ; 4. *Carone F., Epstein F. H. :* Am. J. Med., 1960, 29, 539 ; 5. *Carter A., Robbins J. :* J. Clin. Endocr., 1947, 7, 753 ; 6. *Chedru M. F. :* Vie Méd. Suppl. 1975, 33, 4, 9 ; 7. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale. Edit. Medicală Buc., 1972 ; 8. *Crawford J., Kennedy G., Hill L. :* New Engl. J. Med., 1960, 262, 737 ; 9. *Fishman M., Brooken G. :* J. Clin. Endocr. 1972, 35, 35 ; 10. *Finn W., Cerilli G., Ferris F. :* New Engl. J. Med., 1970, 283, 1450 ; 11. *Hillman A., Nezi O. :* Pediatrics, 1958, 21, 430 ; 12. *Hickey R., Hare K. :* J. Clin. Invest., 1944, 23, 768 ; 13. *Hurmuzache E., Bărbuţă R. :* Viaţa Medicală 1960, 14, 984 ; 14. *Lewis A., Chalmers T. :* Clin. Sci., 1951, 10, 137 ; 15. *Mathieu H., Gagnadoux M. :* Journées Parisienne Péd. 1971 ; 16. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson C-ie Paris, 1961 ; 17. *Royer P., Habib R., Mathieu H., Broyer M. :* Néphrologie pédiatrique. Flammarion, 1971 ; 18. *Russu G., Popescu N. :* Rev. Medico-Chirurg. Iaşi, 1967, 2, 455 ; 19. *Silverstein E., Tobian L. :* Amer. J. Med., 1961, 30, 819 ; 20. *Waring A., Kajdi L., Tappan V. :* Am. J. Dis. Child. 1945, 69, 323 ; 21. *Zucchelli P., Fusaroli M., Sasdelli M. :* Minerva Nefrolologica, 1968, 15, 236.

30. TUBULOPATIILE BOLILOR CARENŢIALE

Tubulopatii secundare unor boli carenţiale cum ar fi scorbutul şi rahitismul pot fi întîlnite uneori în practica medicală. În ambele afecţiuni, tulburările cele mai importante sînt reprezentate de o hiperaminoacidurie globală, o glicozurie şi o acidoză hipercloremică inconstantă. În special, acidoza hipercloremică apare în formele clinice grave de boală. Trebuie de subliniat că manifestările clinice de mai sus pot dispare după corectarea carenţelor vitaminice respective.

31. TUBULOPATIA KALIOPENICĂ (Nefropatia kaliopenică ; sindromul Relman-Schwartz)

În 1956, Relman şi Schwartz, atrag atenţia asupra implicaţiilor pe care le are hipokaliemia asupra rinichiului, acordîndu-i nefropatiei respective statutul de entitate nosologică aparte. Deficitul de K, care determină apariţia tubulopatiei kaliopenice, apare ca urmare a creşterii eliminărilor urinare (nefropatii predominant tubulare şi interstiţiale, hipercorticism, administrare prelungită de diuretice) şi

mai frecvent, după pierderi mari de potasiu prin diaree, vărsături şi abuz de laxative.

Anatomie-patologică

Morfologia nefropatiei kaliopenice se caracterizează prin leziona-ri care interesează primitiv sistemul tubular. La acest nivel, leziunile constau din existenţa unui număr redus de vacuole citoplasmatice. Acestea sînt mari, bine delimitate, cu o claritate remarcabilă. Ele împing nucleul către bazală făcînd să proemine în lumen apexul. Uneori, în locul lor apar vacuole mici şi multiple ce conţin substanţe lipoidice. În unele cazuri, se pot observa leziuni degenerative citoplasmatice la nivelul celulelor epiteliale, care se însoţesc concomitent de alternări nucleare (carioliză, picnoză) şi reducerea volumului celular prin aplatizare. Studii experimentale la animal, care nu pot fi totdeauna extrapolate şi la om, arată că în condiţii de kaliopenie, leziunile interesează cel mai precoce tubii colectori, unde determină două tipuri de modificări morfologice : a) *degenerescenţa granulară, tumefierea şi hiperplazia epiteliului tubular* (10) (54) (65). Tubii distali şi ansa lui Henle păstrează aspect morfologic normal ; de asemenea, glomerulii şi vasele. În schimb, interstiţiul prezintă alterări ale substanţei fundamentale intertubulare. La nivelul tubilor proximali se observă leziuni de degenerescenţă vacuolară ca şi cele semnalate la nivelul tubilor colectori, produse probabil prin obstrucţia acestora. Aceste leziuni sînt reversibile atîta vreme cît nu există o suferinţă nucleară importantă.

Studii histochimice evidenţiază existenţa unei scăderi a conţinutului de K, o hidratare celulară normală şi diferite modificări enzimatice : creşterea fosforilazei şi a fosfatazei acide, creşterea activităţii anhidrazei carbonice şi a glutaminazei, creşterea TPN-diaforezei cu scăderea DPN-diaforezei. (36) (56) (57).

Simptomatologie

Din punct de vedere simptomatologic, afecţiunea se traduce printr-un defect de concentrare urinară, retenţie de Na şi alcaloză metabolică. Cea mai afectată este *capacitatea de concentrare*. Ea se datoreşte alterării directe a mecanismului de diluţie şi concentrare (16). În condiţii clinice, există constant o hipostenurie, care nu depăşeşte valoarea de 1015. La un deficit total de 500 mEq, densitatea urinară nu poate depăşi 1010. O reîncărcare cu K sau ablaţia tumorii din hiperaldosteronismul primitiv, duce la redresarea capacităţii de

diluţie şi concentraţie într-un interval de 1—15 luni (2). Tulburările de concentrare determină apariţia secundară a poliuriei şi polidipsiei. *Retenţia de Na* şi odată cu ea şi traducerea clinică prin apariţia edemelor, nu poate fi explicată pînă în prezent cu precizie. Se admite că retenţia de sare s-ar datora unei hipersecreţii de aldosteron, scăderii filtratului glomerular, tulburărilor miocardice, unei perturbări a volumreceptorilor sau chiar unor tulburări funcţionale intrinseci a celulelor tubulare. Se crede că edemele care apar în faza de repleţie potasică, s-ar explica prin intrarea potasiului în celule şi ieşirea concomitentă a sodiului, care determină creşterea spaţiului extracelular. După cum se ştie, edemele apar în plină depleţie potasică, cînd aceasta se dezvoltă concomitent cu o balanţă pozitivă de Na mai mare decît deficitul de K şi cu o importantă creştere a volumului extracelular. (4) (62). Alcaloza metabolică din cursul tubulopatiei kaliopenice se datoreşte unei perturbări a mecanismului de acidifiere a urinii. Incapacitatea rinichiului de a excreta bicarbonat face ca urina să fie anormal de acidă în pofida unei alcaloze extracelulare. Această acidurie paradoxală se datoreşte unui exces de H^+ şi unui deficit de K^+ în celulele distale, care determină ca schimbul ionilor de Na^+ la acest nivel să se facă prevalent pe seama ionilor de H^+. Excreţia excesivă a ionilor de H^+ duce la o reabsorbţie crescută de bicarbonat de Na şi o reducere a reabsorbţiei de clor, ceea ce duce la apariţia alcalozei. Trebuie de subliniat că în afară de faptul că în condiţii de alcaloză, rinichiul nu poate excreta bazele, el nu poate realiza o acidifiere urinară maximă, chiar şi în condiţiile unei încărcări cu clorură de amoniu.

În general, sedimentul urinar este puţin modificat. În unele cazuri, bolnavii pot prezenta hematurie, leucociturie şi cilindrurie. Azotul total proteic, azotul ureic, creatinina din sînge sînt în limite normale.

Funcţiile tubului proximal sînt normale. Funcţia de reabsorbţie a glucozei de către tubul proximal este normală. Se remarcă o excreţie crescută de fosfaţi, o reducere a extracţiei de PAH, diminuarea TmPAH şi a excreţiei PSP-ului. Funcţiile glomerulare sînt moderat modificate. Ele se traduc printr-o diminuare a filtraţiei glomerulare şi o proteinurie (care poate fi interpretată a fi tubulară, datorită necrozei celulelor epiteliale).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se pune pe datele anamnezice şi etiologice, care pot induce o kaliopenie, pe examenul clinic şi pe datele biologice caracteristice. După Dimitriu şi Beroniade, diagnosticul de

tubulopatie kaliopenică se sprijină pe următoarele date : a) *existența unei hipokaliemii și a unei alcaloze* (pH-ul crescut, bicarbonații crescuți), b) *pe existența unei hipocloremii cu o creștere a* pCO_2 (datorită transferului intracelular de H^+ în locul K^+), c) *modificări ale electrocardiogramei* (extrasistole atriale și ventriculare, fibrilație atrială, flutter atrial), *insuficiență cardiacă*, d) *paralizii musculare flasce, hipotonie musculară*, e) *meteorism* (datorită scăderii peristalticei intestinale).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face cu (49) : a) *hiperaldosteronismul primitiv* (sindromul Conn). Scăderea potasemiei se asociază cu o creștere a rezervei alcaline și a sodiului din plasmă și cu o creștere a K și aldosteronului în urină. Reacția urinei este alcalină ; b) *în kaliopeniile după tratament cu diuretice*, în afară de o scădere sau valori normale ale K în sînge, se remarcă o creștere sau o diminuare a rezervei alcaline, valori normale ale natremiei și valori crescute ale potasiului și aldosteronului în urină. Reacția urinei este alcalină ; c) *în nefropatia prin pierdere de K*, în plasmă există o scădere a rezervei alcaline, a potasiului și a sodiului, iar în urină, o eliminare crescută de K și scăzută de aldosteron. Reacția urinei este alcalină ; d) *în kaliopeniile de origine digestivă*, rezerva alcalină este crescută, natremia normală, iar kaliuria scăzută. În urina care are o reacție acidă sau normală, se remarcă o scădere a eliminărilor de K și de aldosteron ; e) *în kaliopenia din hipertensiunea arterială malignă*, rezerva alcalină este normală, potasemia scăzută sau normală, natremia scăzută sau normală. În urină se găsește o eliminare normală de K și o creștere discretă a aldosteronului.

Prognostic și evoluție

Tubulopatia kaliopenică are un prognostic bun, deoarece atît leziunile cît și tulburările funcționale renale cedează rapid după reîncărcarea cu potasiu sau îndepărtarea cauzei kaliopeniei. Prognosticul poate fi agravat de o complicație cu pielonefrită.

Tratament

Tratamentul are un caracter etiopatogenic, deoarece urmărește atît prevenirea cît și corectarea deficitului potasic. Prevenirea deficitului potasic se realizează prin administrarea de K (pierderi digestive, tratament diuretic etc.). Aporturile orale trebuiesc făcute cu clorură de K, dacă există concomitent și un deficit de clor. Administrarea intravenoasă este indicată în deplețiile acute și grave cu riscuri cardiace, neurologice sau digestive. Debitul trebuie să fie

prudent. De altfel, riscul major de mortalitate în cursul hipokaliemiilor se datorește unei administrări intravenoase foarte rapide de K.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ (vezi cap. : Sindromul Fanconi și sindroamele înrudite).

32. NEFRONOFTIZIA EREDITARĂ FACONI
(Nefronoftizia juvenilă ; nefronoftizia familială idiopatică ; rinichi mic idiopatic familial).

Este o nefropatie foarte rară, caracterizată anatomic prin degenerarea hialină a membranelor bazale glomerulare și tubulare, ce determină dispariția nefronilor și dezvoltarea fibrozei interstițiale, clinic printr-o evoluție progresivă către insuficiență renală cronică și genetic prin caracterul său familial cu transmitere autosomală recesivă. Boala apare după o perioadă de sănătate aparentă, în primii 4—5 ani după naștere. Încadrarea nefronoftiziei ereditare în grupul nefropatiilor tubulare este justificată de predominanța leziunilor anatomice la nivelul tubilor colectori, distali și a anselor lui Henle.

Anatomie patologică

La examenul macroscopic, rinichii apar reduși ca volum, se decapsulează ușor și prezintă o suprafață fin granulată. Pe secțiune, se observă mai ales în corticală, o fibroză interstițială asociată sau nu cu leziuni chistice. Din punct de vedere histopatologic, se observă o atrofie însoțită de îngroșări importante ale membranei bazale a unui mare număr de tubi proximali și distali. Uneori, tubii colectori sînt dilatați sau transformați în formațiuni chistice, care pot fi observate, de asemenea, și la nivelul ansei lui Henle. Interstițiul suferă o infiltrație limfoplasmocitară, care ulterior este înlocuită de o fibroză densă. Pe măsura fibrozării interstițiale, glomerulii care mult timp își păstrează structura normală, se hialinizează. Numai în cazurile cu hipertensiune arterială, se observă existența leziunilor vasculare.

Simptomatologie

Primele manifestări ale bolii constau din polidipsie și poliurie. Ele pot duce la deshidratări acute grave. Un alt semn clinic, care se

întîlneşte mai ales în insuficienţa renală cronică avansată este anemia. Hipertensiunea arterială nu-şi face apariţia decît într-un stadiu mai avansat al bolii, în faza de insuficienţă renală cronică împreună cu alte simptome caracteristice. De obicei, din cauză că afecţiunea apare în copilărie, se observă tulburări în dezvoltarea staturoponderală cu sau fără leziuni osoase. Sindromul urinar este reprezentat de proteinurie moderată de tip predominant tubular. Numai cu totul excepţional, se observă infecţii urinare.

Testele funcţionale renale pun în evidenţă suferinţa tubulară, la început discretă şi disociată, ulterior gravă şi globală. Cel mai precoce semn funcţional îl reprezintă scăderea puterii de concentrare a urinei ; de asemenea diminuarea valorilor TmPAH şi eventualele glicozurii normoglicemice. În stadiile finale, se alterează excreţiile renale de acizi. Valorile sodiului şi potasiului plasmatic apar mult modificate în cursul crizelor de deshidratare. Filtraţia glomerulară este diminuată în stadiile avansate. Calciuria este normală sau redusă ceea ce diferenţiază nefronoftizia de alte tubulopatii primitive. Urografia nu pune în evidenţă modificări ale căilor excretorii renale.

Diagnosticul diferenţial se face cu afecţiunile familiale ereditare şi congenitale, care debutează în prima copilărie şi îndeosebi, hipoplaziile renale bilaterale, cu nefropatiile interstiţiale cronice primitive, cu pielonefritele cronice.

Tratamentul nefronoftiziei este numai simptomatic. Bolnavii pot beneficia, după corectarea prealabilă a tabloului clinico-umoral, de transplantare renală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Broberger O., Winberg J., Zetterstrom R. :* Acta paeddiat., 1960, 49, 470 ; 2. *Costică I. I. :* Boli renale bilaterale. Edit. Medicală Buc. 1972 ; 3. *Fanconi G., Wallgren A. :* Manual de pediatrie. Edit. Medicală Buc., 1965 ; 4. *Ivemark B. J., Ljungquist A., Barri A. :* Acta paediat., 1960, 49, 480.

33. HIPOPLAZIA RENALĂ BILATERALĂ OLIGONEFRONICĂ

Este o afecţiune ce apare în primele luni de viaţă şi se caracterizează morfologic printr-o reducere considerabilă a volumului rinichilor şi o scădere marcată concomitentă a numărului nefronilor.

Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii apar mici, duri, cu suprafaţa fin granulată şi cu fibroză interstiţială importantă. Aspectul histologic al bolii este tipic numai în stadiile iniţiale ale bolii. Se remarcă o diminuare a nefronilor de 4—5 ori faţă de normal. Glomerulii şi tubii contorţi au dimensiuni de 2—3 ori mai mari decît în mod normal, iar aparatul juxtaglomerular este hipertrofiat. Se remarcă o fibrozare interstiţială progresivă, ce determină procese de hialinizare şi proliferare epitelială la nivelul tubilor renali. Hipertrofia compensatorie la nivelul tuturor elementelor constitutive ale nefronilor diferenţiază afecţiunea de hipoplazia renală simplă şi de hipoplaziile renale cu displazie.

Simptomatologie

Semnele clinice sînt asemănătoare cu cele din tubulopatiile primitive, care se manifestă în primele luni de viaţă. Primele tulburări sînt reprezentate de vărsături şi stări de deshidratare acută însoţite de febră. Poliuria şi polidipsia apar mai tîrziu. Se remarcă tulburări în ceea ce priveşte dezvoltarea staturo-ponderală. Leziunile osoase sînt mai reduse decît cele întîlnite în alte tubulopatii congenitale. Numai excepţional, bolnavii pot ajunge la vîrsta adultă ; ei pot deceda în cursul puseurilor de deshidratare acută sau prin insuficienţă renală cronică, la vîrsta de 5—15 ani.

Din punct de vedere biologic, se remarcă hipostenurie cu poliurie, proteinurie moderată. Sedimentul urinar este normal. Singura anomalie electrolitică este natriureza crescută. În cursul insuficienţei renale produsă de boală, se remarcă o creştere a ureei în sînge şi diminuarea rezervei alcaline. Explorarea funcţională evidenţiază o diminuare a filtraţiei glomerulare ca urmare a distrugerii nefronilor, şi o scădere a capacităţii de concentrare a urinei. În general, aceste explorări arată că această afecţiune realizează o insuficienţă renală cronică asemănătoare cu cea produsă prin reducerea importantă a parenchimului renal (prin intervenţie chirurgicală). La examenul radiologic se observă o reducere bilaterală a dimensiunilor renale : corticala este diminuată, însă aparatul pielo-caliceal şi ureteral rămîne normal. Apar diferite leziuni scheletice (rahitice sau de tip osteodistrofie renală).

DIAGNOSTICUL POZITIV se face pe baza semnelor clinice (vărsături, febră, deshidratări), ce apar la copii în cursul primului an de viaţă, pe baza tulburărilor în dezvoltarea staturo-ponderală,

proteinurie moderată, poliurie, polidipsie, hipostenurie şi retenţie azotată.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se face cu tubulopatiile primitive şi infecţiile urinare. În perioada apariţiei insuficienţei renale cronice, afecţiunea ridică probleme de diagnostic etiopatologic, adică eliminarea nefropatiilor ereditare glomerulare sau tubulare.

34. HIPOPLAZIA RENALĂ DISPLAZICĂ

Este o afecţiune de obicei unilaterală ; numai uneori poate fi bilaterală. Se caracterizează prin existenţa glomerulilor şi tubilor primitivi, a microchisturilor sau a nodulilor limfatici şi cartilaginoşi la nivelul întregului parenchim renal sau numai în anumite zone. În multe cazuri, afecţiunea se asociază cu alte malformaţii urinare. Boala se manifestă prin fenomene de insuficienţă renală, infecţie pielonefritică şi uneori, prin hipertensiune renală. Prognosticul este sumbru.

35. HIPOPLAZIA RENALĂ SIMPLĂ

Se întîlneşte la copii şi numai cu totul excepţional şi la adulţi, caracterizîndu-se printr-o scădere ca volum a rinichilor, variind între 1/2—2/3 din volumul normal. Se mai observă o reducere a numărului de piramide renale şi o structură normală a parenchimului. Boala se însoţeşte de malformaţii congenitale la nivelul altor organe. De obicei, simptomatologia clinică este foarte săracă. Insuficienţa renală cronică ce apare nu se datoreşte bolii, ci infectării pielonefritice a rinichilor hipoplazici.

36. ALTE FORME DE HIPOPLAZIE RENALĂ

Hipoplazia renală *poate interesa ambii rinichi (hipoplazia segmentară şi hipoplazia renală multichistică)*, sau în perioada postnatală, *hipoplazia renală bilaterală cu leziuni histologice de rinichi polichistic*. Aceste afecţiuni sînt incompatibile cu viaţa. Dintre afecţiunile de mai sus, importanţă deosebită are hipoplazia renală segmentară, care se manifestă numai prin hipertensiune arterială. Cînd este unilaterală beneficiază de tratamentul chirurgical.

37. HIPERCALCIURIA IDIOPATICĂ (Sindromul Albright-Martin : cretinism hipoparatiroidian ; hipocalcemie cronică constituţională ; sindrom Albright-Bantam ; sindrom Seabright-Bantam)

Este un sindrom clinic foarte apropiat din punct de vedere clinic de pseudohipoparatiroidie, de care se deosebeşte numai prin pierderile mari de calciu prin urină. Mecanismul intim care stă la baza apariţiei acestei afecţiuni, nu este prea bine cunoscut. Se admite c-ar fi vorba de un deficit în reabsorbţia tubulară de Ca (1), sau de o secreţie excesivă de calciu la nivelul tubilor. (8) (9). Tulburarea funcţiei tubulare renale s-ar datora, în ultimă instanţă, diminuării influenţei frenatoare a parathormonului asupra retroresorbţiei fosfaţilor din tubii renali şi nu absenţei acestui hormon (16).

Boala este relativ rară şi pînă în 1970, au fost publicate 269 cazuri. Ea afectează predominant sexul masculin. Se întîlneşte mai frecvent la vîrsta adultă şi numai excepţional la copii. După Albright şi colaboratorii (2), această afecţiune reprezintă la adulţi, cauza cea mai frecventă a hipercalciuriei. Maladia are caracter familial şi foarte frecvent şi caracter ereditar. Cercetările genetice nu au decelat existenţa unor modificări caracteristice ale cariotipului (6).

Simptomatologic, afecţiunea se manifestă printr-o litiază fosfocalcică ce se întovărăşeşte de obicei de o infecţie urinară cu stafilococ alb, germen incriminat adesea în etiologia hipercalciuriei şi litiazei. Osteomalacia poate fi un semn de debut, iar decalcefierile osoase apar numai rareori. La fel de rar se citează manifestarea bolii sub forme de crize de tetanie cronică normocalcemică, însoţită de cataractă endocrină (4) (5).

Din punct de vedere a suferinţei renale, se remarcă, în afară de litiază, prezenţa unei poliurii pitresino-rezistente, cu urini foarte diluate, proteinurie şi mai ales, cu calciurie superioară normalului (peste 6 mg/kg corp/zi), care nu cedează decît la doze mari de vitamina D_2. Calcemia este totdeauna moderat scăzută ; ea se poate însoţi de hipofosfatemie. Bilanţul calcic este totdeauna negativ. În formele de boală întîlnită la copii, tabloul de mai sus se întovărăşeşte de poliurie pitresino-rezistentă, diminuarea capacităţii de concentrare a urinei, proteinurie fără litiază şi nanism armonios, însoţit de slăbire şi tulburări ale maturizării osoase. (3). Se mai observă osteoporoză şi sechele de rahitism. Sedimentul urinar este normal. Bilanţul calcic este negativ, însă reabsorbţia intestinală de calciu normală (7). Constant există calciurie. Calcemia, fosfatemia, fosfatazele alcaline şi fosfaturia sînt în limite normale. Există forme vitaminorezistente (6) la care fosfatemia este scăzută, fosfatazele alcaline crescute şi

clearance-ul fosfaţilor crescut. În aceste cazuri, hipercalciuria persistă şi după reducerea din alimentaţie a calciului. *Diagnosticul diferenţial* se face cu diabetul renal fosfaturic, de care se deosebeşte prin prezenţa hipercalcemiei, care contrastează cu hipercalciuria caracteristică diabetului renal fosfaturic.

Evoluţia şi prognosticul sînt, în general, favorabile. Toate manifestările clinice se stabilizează în scurt timp de la apariţia lor, fie spontan, fie sub influenţa tratamentului.

Tratamentul constă din administrare de doze mari de vitamina D şi calciu, care diminuă calciuria, echilibrînd bilanţul calciului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Albright F., Reifenstein E. C. jr.* : The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams and Wilkins, 1948 ; 2. *Albright F., Nenneman P., Benedict P. H., Forbes A. P.* : J. Clin. Endocrin. 1953, 13, 860 ; 3. *Dimitriu C. C., Beroniade V.* : Nefrologie. Edit. Medicală Buc. 1963 ; 4. *Gentil Cl., Habib R., Tanh Vinh, Colin J., Gabilan J. C.* : Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 784 ; 5. *Klotz H. P., Levi V. G., Drosdovsky M.* : Sem. Hôp. Paris 1960, 36, 2686 ; 6. *Popescu O.* : Sindroame în pediatrie. Edit. Medicală Buc., 1974 ; 7. *Royer P., Lestradet H., Nordmann R., Mathieu H., Rodriguez J.* : Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 808 ; 8. *Samy A., Brown J., Globus D.* : Am. J. Physiol. 1960, 198, 599 ; 9. *Thorn N. A.* : Danish med. Bull., 1960, 7, 110.

38. PSEUDOHIPOPARATIROIDIA

Pseudohipoparatiroida sau osteodistrofia ereditară Albright este un sindrom clinic descris în 1942 de Albright, Burnett, Smith şi Parsons, determinat de nereceptivitatea mecanismului de transport tubular al fosforului la acţiunea parathormonului. Se manifestă clinic şi umoral prin semnele clasice ale insuficienţei paratiroidiene, de unde şi denumirea de : pseudohipoparatiroidie.

Afecţiunea este rară şi de obicei apare la vîrsta copilăriei ; s-au descris cazuri şi la adult (2). Are caracter familial. Nu s-au găsit leziuni renale în pseudohipoparatiroidie. Patogeneza afecţiunii este determinată de lipsa unui răspuns renal la administrarea de parathormon exogen. Paratiroidele sînt normale sau hiperplaziate. Trebuie de subliniat că efectele parathormonului asupra oaselor şi ale altor organe, exclusiv rinichiul, sînt normale. Simptomatologia bolii se aseamănă cu aceea din insuficienţa paratiroidiană, la care se adaugă nanism, faţa rotundă, dureri osteoarticulare, obezitate, oligofrenie,

bradidactilie prin închiderea precoce a metacarpienelor şi metatarsienelor şi pahidermie. Tabloul clinic caracteristic de mai sus, se însoţeşte de o hipocalcemie rezistentă la administrare de parathormon, hiperfosfatemie, hipocalciurie şi hipofosfaturie (accentuate de probenecid şi acetazolamidă, însă neinfluenţate de parathormon). Bolnavii mai pot prezenta crize de tetanie cu semnul Chwostek pozitiv, convulsii, astenie şi dureri osteo-articulare. Examenul radiologic evidenţiază calcificări în ţesuturile moi periarticulare (mai moderate decît în hipoparatiroidie) şi calcificări în ganglionii de la baza creierului. Examenul histologic arată că paratiroidele pot fi normale sau chiar hipertrofice. Negativitatea testului lui Ellsworth-Howard (hiperfosfaturie după administrare de parathormon) este caracteristică. Acest test este elementul patognomonic pentru diagnosticul diferenţial al pseudohipoparatiroidiei de hipotiroidia adevărată. Pentru a înlătura orice dubiu în ceea ce priveşte rezultatele acestui test, Surks şi Levenson (6) recomandă o administrare prelungită de săptămîni de zile şi nu doza unică de parathormon, care poate oferi reacţii fals-negative.

Tabloul clinic şi umoral foarte asemănător cu al hipoparatiroidiei necesită diagnosticul diferenţial cu această din urmă afecţiune. În favoarea existenţei pseudohipoparatiroidiei pledează lipsa de răspuns la administrarea de parathormon, structura normală sau hiperplazică a paratiroidelor, trăsături scurte, îngroşate şi faţă rotundă, discondroplaziile metacarpiene şi meta-tarsiene, tendinţa la calcificări în ţesutul subcutanat.

Albright şi colaboratorii (1) izolează, în 1952, o formă specială de pseudohipoparatiroidie în care simptomatologia bolii nu este însoţită şi de tulburările fosfocalcice, pe care au denumit-o *pseudo-pseudohipoparatiroidie*. Unii autori (3) cred că această afecţiune nu are nici o legătură cu pseudohipoparatiroidia. În prezent, se admite totuşi că pseudopseudohipoparatiroidia ar fi în realitate tot o formă de pseudohipoparatiroidie, care reprezintă etapa ulterioară ameliorării sau dispariţiei spontane a tulburărilor metabolismului fosfocalcic.

Tratamentul constă din administrare de dihidrotahisterol, care poate determina o corectare secundară a deficitului de calciu seric. Corectarea se face cu mult mai lent decît în hipoparatiroidia adevărată ; ea este însă destul de valoroasă. Crizele de tetanie şi convulsiile pot fi ameliorate prin administrare de vit. D_2 în doze mari, de la 2—10 mg/zi şi a calciului sub formă de clorură de calciu sau gluconat de calciu 10%, pînă la creşterea calcemiei la 75—85 mg‰. Nu se vor depăşi valorile calcemiei peste cifrele de 85 mg‰. (4) (5).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Albright F., Forbes A. P., Henneman P. H.* : Tr. Ass. Amer. Phys., 1952, 65, 337 ; 2. *Buchs S.* : Amer. Paed., 1954, 183, 65 ; 3. *Cassey T. R., Fast B. B., Cherniack M.* : JAMA, 1959, 169, 1988 ; 4. *Costică I. I.* : Boli renale bilaterale. Edit. Medicală Buc., 1972 ; 5. *Dimitriu C. C., Beroniade V.* : Nefrologie. Edit. Medicală Buc. 1963 ; 6. *Surks M. I., Levenson D.* : Ann. Int. Med., 1962, 56, 282.

39. NEFROCALCINOZELE

Sub termenul de nefrocalcinoză se înțelege depunerea de calciu sub formă de cristale în parenchimul renal.

Etiologia nefrocalcinozelor este foarte variată, deoarece, aceste afecțiuni se pot dezvolta atît la nivelul unor leziuni preexistente (*nefrocalcinozele secundare*), cît și într-un rinichi indemn, în cursul unor tulburări metabolice de lungă durată. Cauzele cele mai frecvente ale *nefrocalcinozelor primare* sînt : hiperparatiroidismul, intoxicația cu vit. D, sindromul Burnett, sarcoidoza, mielomul multiplu, carcinomul metastatic cu metastaze scheletale, hipercalcemia idiopatică și berilioza. Nefrocalcinoza se deosebește de nefrolitiază, care înseamnă formarea de calculi pe sistemul colector, calicele mici, bazinet sau tractusul urinar inferior (13).

Anatomie-patologie

Macroscopic se constată un rinichi de dimensiuni normale sau reduse cu o consistență dură. Pe secțiune se pot observa depozite de culoare albicioasă. Leziunea anatomo-patologică pare a fi limitată la zona medulară, în care sînt interesate mai ales vîrfurile piramidelor. Zona glomerulară a corticalei renale rămîne fără calcifieri. Calciu precipită mai întîi în lumenul tubilor contorți și colectori. Ulterior, depozitele de calciu se localizează în membrana bazală a sistemului colector și în celulele epiteliale tubulare, de unde difuzează spre țesutul interstițial. Aceste depuneri de calciu sînt însoțite, deseori, de necroză. Tubii renali pot fi dilatați sau colabați, în raport cu etiologia și stadiul evolutiv și cu gradul de obstrucție intra sau extra-luminală. Leziunile de mai sus oferă un mediu propice pentru infecția bacteriană și pentru pielonefrita consecutivă. În stadiile terminale, glomerulii pot să degenereze în mase hialine, iar parenchimul prezintă o structură complet dezorganizată. Din punct de vedere chimic, există 2 varietăți de depozite calcare (11) :

a) *depozitele calcare cristaline și birefringente* (cristali de oxalat de calciu necolorabil prin metoda Kasse și Schultz) și b) *depozitele calcare amorfe* (comune în nefrocalcinoze și colorabile prin metoda Kasse).

Etiopatogenie

Frecvența nefrocalcinozei histologice este relativ mare, întîlnindu-se la circa 10% din rinichii examinați necroptic (6) și la 1,5‰ din urografii. Cele mai multe nefrocalcinoze sînt determinate de hipercalcemie (hipercalciurie) și de o stare de alcaloză tubulară sau peritubulară renală. Hipercalcemia poate fi determinată de o absorbție intestinală crescută și printr-un deficit de depozitarea calciului în oase (diabet fosfaturic, hipofosfatazie). Alcaloza de la nivelul tubilor renali sau a țesutului peritubular poate fi determinată de alcaloze sistemice (sindrom lapte-alcaline, vărsături incoercibile) sau de o alcaloză locală prin perturbări ale mecanismului de acidifierea urinei, cum ar fi acidoza renală hipercloremică.

Pentru apariția unei nefrocalcinoze mai este nevoie și de intervenția altor agenți patogenetici și condiții favorabile locale pentru precipitarea de calciu, cum se întîmplă de obicei în deshidratări.

Simptomatologie

Nefrocalcinozele nu se manifestă printr-o simptomatologie proprie și specifică. De obicei, afecțiunea evoluează latent și poate fi decelată întîmplător, în cursul unui examen histopatologic pe fragmentele recoltate prin puncție-biopsie renală. Dat fiind faptul că deseori, nefrocalcinoza se asociază cu o litiază renală, ea poate fi depistată cu ocazia unor investigații radiologice și suspectată clinic prin existența unor dureri lombare surde, colici renale și hematurie. De asemenea pot sugera existența nefrocalcinozei prezența unor infecții renale recidivante, hipertensiunea arterială sau insuficiența renală.

În afară de aspectul latent al evoluției, nefrocalcinoza poate îmbrăca și o simptomatologie dramatică (mai ales în crizele de hiperparatiroidie, în invazia carcinomatoasă a oaselor sau după tratament cu androgeni și estrogeni). În acest caz, bolnavii prezintă poliurie inițială, deshidratare, vărsături, apoi oligurie și hiperazotemie, fenomene ce progresează rapid (19). Sînt cazuri cînd boala evoluează necaracteristic cu poliurie, polidipsie, hipostenurie timp îndelungat, pînă ce apare o insuficiență renală însoțită de hipertensiune arte-

rială. Un semn precoce al nefrocalcinozei este diminuarea funcției de concentrare a urinei.

Examenul urinei nu este concludent. La majoritatea bolnavilor se observă o proteinurie discretă, iar în sedimentul urinar hematii, leucocite și cilindri leucocitari. Adesea, pot fi observați cilindri de fosfat de calciu. Urocultura poate fi pozitivă sau negativă. La începutul bolii, calciuria este crescută ; ulterior, din cauza scăderii filtrației glomerulare, ea scade. În general, bolnavii prezintă o anemie normocitară asociată cu o hipercalcemie și insuficiență renală. La examenul radiologic pot fi observate 3 aspecte diferite (12) : a) *o opacefiere difuză a umbrei renale*, b) *grămezi calcare dense asemănătoare unor calculi intrarenali*, c) *prezența unor pete mici, opace, omogene de mărimea unui grăunte de mei, răspîndite difuz*, însă cu concentrare mai mare în regiunile piramidale și mai ales suprapapilare (fig. 48, fig. 49, fig. 50).

În 50% din cazuri, indiferent de tipul radiologic, se întîlnește concomitent și litiază renală.

Explorarea funcțională renală pune în evidență o diminuare a capacității de concentrare a urinei. Concomitent poate fi observată o diminuare precoce a capacității de acidogeneză și amoniogeneză (28). Sînt diminuate de asemenea excreția PSP-ului și a TmPAH. În unele cazuri, se remarcă o pierdere de Na, precum și scăderi importante ale filtrației glomerulare și ale fluxului plasmatic renal.

Evoluție și prognostic

Evoluția spontană a bolii se face către scleroză renală, insuficiență renală și moarte. Factor agravant constituie asocierea unei hipertensiuni arteriale. Cînd boala este depistată la timp, evoluția și prognosticul depind de extinderea cicatricilor, de obstrucția medulară permanentă prin precipitate calcare și instalarea leziunilor vasculare. În unele cazuri, după îndepărtarea cauzelor determinate, se obțin ameliorări lente însă progresive ale funcției renale datorită dizolvării sărurilor de calciu și hipertrofiei țesutului restant. Epstein și colaboratorii (14) afirmă că șansele de ameliorare sînt cu atît mai mari cu cît hipercalcemia a fost mai de scurtă durată.

Formele clinice

După Reubi (22) se deosebesc două forme principale : a) *nefrocalcinozele primare* și, b) *nefrocalcinozele secundare*.

NEFROCALCINOZELE PRIMARE se caracterizează printr-o calcificare a unor celule intacte, care degenerează ulterior. În acest

mare grup intră : *hiperparatiroidia, sindromul Burnett, intoxicația cu vit. D, maladia lui Besnier-Boeck-Schaumann, sindromul lui Lightwood-Buttler-Albright* și *osteoporozele* și *osteolizele masive* (post-traumatice, infecțioase, neoplazice, datorită imobilizărilor sau paraliziilor întinse din poliomielită).

NEFROCALCINOZELE SECUNDARE se caracterizează printr-o calcificare secundară a celulelor necrozate sau prin depozite tisulare patologice. În acest grup intră : *necrozele tubulare de origine toxică, circulatorie sau inflamatorie* cum ar fi nefropatia mercurială, necroza corticală bilaterală etc., *mielomul multiplu, paramiloidul*.

În cadrul *afecțiunilor tubulare intră numai nefrocalcinozele primare*. Cele mai importante sînt :

1° *HIPERPARATIROIDIA*. Din punct de vedere clinic se deosebesc două forme : *hiperparatiroidia primară* și *hiperparatiroidia* secundară.

a) *Hiperparatiroidia primară* este determinată de *procese tumorale* sau de o *hiperplazie primitivă* a glandei respective. Afecțiunea determină alterații osoase (osteita fibroasă Recklinghausen), hipercalcemie și uneori, nefrocalcinoză și litiază renală (13) (20) (27). La nivelul rinichiului se produce o calcifiere metastatică ce duce la nefrocalcinoză. Leziunea este limitată la zona medulară în care sînt atinse mai ales vîrfurile piramidelor. Porțiunea glomerulară a corticalei renale rămîne indemnă. Calciul precipită mai ales în lumenul tubilor contorați și colectori. Ulterior, procesul cuprinde pereții tubilor renali și țesutul interstițial. Uneori, depunerile de calciu sînt însoțite de necroză. În raport cu gradul de obstrucție intra sau extraluminală, tubii renali pot fi dilatați sau, din contra, colabați. Leziunele oferă un mediu propice pentru infecția bacteriană și pentru pielonefrita consecutivă. În stadiile terminale, se pot observa degenerări hialine ale glomerulilor, iar parenchimul prezintă o structură complet dezorganizată.

Principalele perturbări umorale se referă la calciu și fosfor. Se observă astfel, prezența unei hipercalcemii marcate însoțită de hipofosfatemie moderată și de o creștere considerabilă a fosfatazei alcaline (1). Se mai observă de asemenea hipercalciurie și hipofosfaturie. În stadiile însoțite de insuficiență renală, apar hiperazotemie, hiperfosfatemie și acidoză. Dacă nefrocalcinoza este destul de avansată, ea devine vizibilă pe o radiografie pe gol a abdomenului. În stadiile incipiente, se observă un aspect punctat în regiunea vîrfurilor piramidelor din medulara renală. Acest aspect apare mai pregnant în pozițiile oblice. Mai tîrziu, depunerile devin miliare, se răspîndesc în restul medularei renale, lăsînd corticala liberă.

Pe o pielogramă (cînd funcţia renală este normală) se obţin imagini în care calicele par să înfăşoare vîrfurile calcificate ale piramidelor. Imaginile de mai sus nu sînt specifice numai nefrocalcinozei din hiperparatiroidism. Ele mai pot fi întîlnite şi în celelalte nefrocalcinoze, precum şi la bolnavii cu acidoză tubulară hiperclremică sau la bolnavii cu pielonefrită. O calcinoză difuză a corticalei renale poate fi întîlnită rareori în glomerulonefrita cronică şi excepţional în necroza corticală renală. (4) (17).

DIAGNOSTIC. *Diagnosticul pozitiv* nu prezintă dificultăţi în formele tipice. El se bazează pe asocierea condiţiilor etiologice cu datele clinice, umorale şi radiologice şi cele obţinute prin puncţie-biopsie renală. Valoarea deosebită au examenul radiologic şi puncţia biopsie. Indicaţii preţioase aduc şi determinările în sînge ale calciului, fosforului şi ale fosfatazelor alcaline. *Diagnosticul diferenţial* se face cu sindromul Burnett, sindromul Lightwood-Buttler-Albright, cu sarcoidoza şi cu intoxicaţia cu vit. D.

TRATAMENT. În cazurile unde adenomul tiroidian este unic şi foarte vizibil spre a permite extirparea chirurgicală, după intervenţie se observă o transformare spectaculară a stării generale a bolnavului. Calciul sanguin scade imediat, durerile osoase şi oboseala dispar. Deşi calcificările osoase persistă, totuşi, de multe ori, se produce o ameliorare a funcţiilor renale. În caz de asocierea unei litiaze renale, se va proceda, atunci cînd starea bolnavului permite, la cura chirurgicală a acesteia (pielotomie şi ablaţia calculilor). Tratamentul infecţiei urinare va fi urmărit atîta vreme cît persistă bacteriuria. La bolnavii cu hipertiroidism, care au valori ridicate ale ureei sanguine, sau care prezintă mai mulţi noduli paratiroidieni adenomatoşi, paratiroidectomia nu este urmată decît de un succes parţial şi bolnavii sucombă în decurs de cîţiva ani după extirparea tumorii. În afară de acest tratament, se va proceda la reechilibrarea hidroelectrolitică a bolnavilor, administrîndu-se ser fiziologic, stemetil, largactil, clordelazin, dramamine etc.

b) *HIPERPARATIROIDIA SECUNDARĂ.* De multă vreme a fost observată existenţa unor modificări histologice discrete ale scheletului în cursul nefropatiilor cronice (13) (1). Aceste modificări pot provoca la adult diferite simptome clinice. Ele se observă atît în cazurile de osteomalacia unor sindroame tubulare, cît şi în osteita fibroasă din hiperparatiroidia secundară. După Reubi (22), osteita fibroasă se poate decela la circa 5% din bolnavii cu nefropatie azotemică. De asemenea, la copiii cu osteodistrofie renală, s-a observat de multe ori existenţa unor anomalii congenitale renale. S-a considerat în aceste cazuri, că durata mare a uremiei ar favoriza instalarea unei hiperplazii pronunţate a paratiroidelor şi apariţia unui hiperparatiroidism secundar consecutiv şi osteită fibroasă.

În timp ce în hiperparatiroidismul primar fenomenul morbid se datoreşte unei hiperplazii generalizate a celulelor principale, în hiperparatiroidismul secundar, care însoţeşte cazurile de uremie, el se realizează pe seama proliferării celulelor de tranziţie sau a celor clare (7) (16).

Mecanismul prin care insuficienţa renală determină hiperplazia paratiroidelor şi remanierea scheletului nu este elucidat. Se crede că hiperfosfatemia cauzată de insuficienţa renală ar duce la apariţia unei hipocalcemii compensatorii, care ar stimula paratiroidele. Rezultatul acestei stimulări ar fi redresarea calcemiei (1). În ceea ce priveşte leziunile osoase, ele ar fi legate direct de acidoză. Reubi nu este satisfăcut de această explicaţie, deoarece se ştie că numai o mică parte din bolnavii cu acidoză hiperfosfatemică fac osteită fibroasă. Dealtfel, dacă se compară electrolitemia bolnavilor renali cu sau fără osteită, nu se pot observa diferenţe semnificative în ceea ce priveşte calciul. Acesta este de obicei scăzut în cazurile fără leziuni osoase şi normal la cei care prezintă o osteită fibroasă (22). Ar fi mai logic, după autorul sus-citat, să se pună normalizarea calciului sanguin pe seama hiperreactivităţii paratiroidelor, procesul de fibro-osteoclazie fiind datorat acesteia din urmă. Dealtfel, nu există nici un fel de corelaţie între gradul acidozei şi cel al remanierii osoase. Din contra, aşa cum arată cercetările lui Reubi şi Rutishauser şi Rywolin (24), hiperparatiroidia secundară se întîlneşte mai ales în insuficienţele renale cronice cu evoluţie lungă şi îndeosebi, în pielonefrite. Leziunile osoase sînt asemănătoare cu cele din hiperparatiroidia primitivă. Se caracterizează histologic printr-o osteoporoză difuză şi leziuni multiple de fibro-osteoclazie sau formaţiuni chistice.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL între hiperparatiroidia primitivă şi forma nefrogenetică (secundară) se bazează pe anamneză (nefropatie azotemică de lungă durată şi simptome osoase tardive, în hiperparatiroidia secundară), pe felul nefropatiei (pielonefrita în forma secundară şi nefrocalcinoză cu litiază în forma primitivă) şi pe examenele umorale, care în boala lui Recklinghausen prezintă hipercalcemie, hipofosfatemie, hipercalciurie şi absenţa unor semne evidente de insuficienţă renală. În osteita fibroasă nefrogenică, calcemia este normală, hipercalciuria lipseşte, iar fosfaţii în sînge sînt crescuţi.

TRATAMENT. Unii autori, printre care Stanbury şi colaboratorii (26) au obţinut rezultate satisfăcătoare în unele cazuri de uremie şi

osteită fibroasă generalizată prin paratiroidectomie. Albright (1) recomandă ca tratament alcalinizarea, administrînd citrat de sodiu per os, gluconat de Ca şi vit. D, cîte 50 000 unităţi pe zi. Nu trebuie neglijat nici tratamentul afecţiunii renale, care a determinat apariţia hiperparatiroidismului secundar (pielonefrita cronică).

2° *SINDROMUL LUI BURNETT*

Descris în 1949 de către Burnett sub denumirea de „hipercalcemie fără hipercalciurie nici hipofosfatemie, cu calcinoză şi insuficienţă renală", sindromul se datoreşte unei administrări prelungite de lapte şi alcaline.

Burnett şi colaboratorii (10) semnalează faptul că bolnavii care au ingerat timp îndelungat cantităţi exagerate de lapte şi alcaline prezintă calcefieri importante, îndeosebi ale ţesutului lax subcutanat, la cornee (keratopatie inelară), în jurul articulaţiilor şi în rinichi sub formă de nefrocalcinoză. Aceşti bolnavi prezintă o alcaloză sistemică moderată, hipercalcemie, hipercalciurie şi hiperfosfatemie cu valori normale ale fosfatazei alcaline. Bolnavii pot prezenta hiperazotemie şi anemie moderată. Întreruperea regimului alimentar şi a alcalinelor nu duce la o ameliorare rapidă, deoarece calcinoza renală persistă şi după aceea. Mai mult decît atît, numeroşi bolnavi prezintă simptome de pielonefrită cronică sau de glomerulonefrită membranoasă nespecifică.

Patogenia sindromului Burnett este neclară. Cercetări recente evidenţiază faptul că în toate cazurile, creşte în mod semnificativ depozitele de metaboliţi intermediari ai calciului, aşa-zis „nemiscibil" din oase (13). În prezenţa creşterii acestui depozit în oase trebuie suspectat totdeauna hiperparatiroidismul. De altfel, în multe cazuri de sindrom Burnett, la necropsie au putut fi observate şi adenoame paratiroidiene (9).

Se ştie foarte bine că regimul alimentar are un rol deosebit în calcefierile metastatice din hiperparatiroidism. Din această cauză, la bolnavii cu hiperparatiroidism latent şi ulcer gastric, administrarea dozelor mari de calciu şi substanţe alcaline agravează nefrocalcinoza şi azotemia consecutivă, ca şi celelalte calcificări viscerale.

Diagnosticul se face pe baza existenţei unei insuficienţe renale, pe anamneză (abuz de alcaline, boală ulceroasă) şi pe prezenţa unei alcaloze şi a unei hipercalcemii. Calcificările renale pot fi evidenţiate numai rareori radiologic.

Tratamentul constă din suprimarea alcalinelor şi a produşilor lactaţi bogaţi în calciu şi înlocuirea lor cu alte medicamente. Se recomandă de asemenea acidifierea organismului prin administrare

de clorură de amoniu, pînă la corectarea alcalozei, precum şi a chelatorilor decalcifianţi.

3° *INTOXICAŢIA PRIN VITAMINA D*

Intoxicaţia acută prin vitamina D este cu totul excepţională la om. În schimb, se observă apariţia unei intoxicaţii cronice cu această vitamină, care se traduce prin hipercalcemie şi nefrocalcinoză, ca urmare a unei absorbţii crescute de calciu. Aceste cazuri sînt însă destul de rare şi pot apare numai după ingestii masive de vit. D. În declanşarea bolii, un rol important îl joacă de asemenea şi susceptibilitatea individului respectiv. S-au putut observa cazuri de intoxicaţie chiar la 15 000 unităţi, deşi dozele obişnuite sînt de 50 000—400 000 unităţi.

SIMPTOMATOLOGIE. Cele mai multe simptome decurg din creşterea concentraţiei de calciu din plasmă. Un indice de supradozare vitaminică este creşterea calcemiei peste 12 mg%. Concomitent se constată creşterea excreţiei de calciu prin urină. Tabloul clinic se traduce prin stare de slăbiciune, oboseală, anorexie şi cefalee. Se pot de asemenea observa greţuri, vărsături şi scădere ponderală. În timp ce la copii, constipaţia este regula, la adulţi se semnalează diaree şi crampe abdominale. Alte simptome mai importante sînt setea, poliuria şi depresiunea psihică. Persistenţa hipercalcemiei produce leziuni renale prin nefrocalcinoză şi insuficienţă renală care duce la moarte. Din punct de vedere umoral, se notează o hipercalcemie şi frecvent o hiperfosfatemie ; fosfatazele alcaline sînt de obicei normale. La examenul histologic se observă prezenţa de calciu în pereţii vaselor sanguine, în membranele bazale ale tubilor renali şi în interstiţiu. Urina conţine proteine, cilindri şi calculi. Examenul radiologic evidenţiază modificări osoase (mărirea densităţii la nivelul de creştere a oaselor şi diminuarea ei în diafize). Bolnavii pot prezenta anemie normocromă.

DIAGNOSTICUL POZITIV ŞI DIFERENŢIAL este relativ simplu cînd anamneza aduce date precise. În caz contrar, trebuie diferenţiată prin excluzie. În caz de dificultate, trebuie efectuat examenul histologic, care pune în evidenţă depozite de calciu în medulară (8).

PROGNOSTICUL este de obicei favorabil după stoparea terapeuticii cu vitamina D.

TRATAMENTUL constă din corectarea deshidratării şi a pierderii de electroliţi şi administrarea de cortizon pînă cînd nivelul calciului din plasmă scade sub 12 mg%.

4°. MALADIA LUI BESNIER-BOECK-SCHAUMANN (Granulomatoza benignă ; sarcoidoza)

Sarcoidoza este o afecţiune generalizată, care poate interesa orice organ. Etiologia bolii nu este încă precizată. Probabil că este vorba de o anumită formă de evoluţie a tuberculozei, la care alergia la tuberculină trece complet pe plan secundar. Localizarea primară se află în pulmoni. În anumite cazuri, acestui stadiu primar îi urmează o generalizare, care duce la diseminare miliară în pulmoni şi constituirea de granuloame în alte organe. Lezionarea directă a rinichiului nu este frecventă dar este gravă şi poate fi fatală. Insuficienţa renală din cursul sarcoidozei poate să apară pe cinci căi diferite (13) : pe calea efectului ionic al hipercalcemiei, prin infiltraţia granulomatoasă a rinichiului şi înlocuirea perenchimului renal, prin efectul nefrocalcinozei (pregnant pentru această afecţiune), prin efectul nefrolitiazei cu uropatie obstructivă şi cu obişnuitele sale consecinţe fiziopatologice şi prin provocarea unei pielonefrite secundare, care este extrem de frecventă în această afecţiune, datorită obstrucţiei şi calcefierii.

ANATOMIE PATOLOGICA. În cursul sarcoidozei pot să apară îngroşări şi modificări hialine ale membranei bazale glomerulare, fără să ducă la formarea de granulom. Se mai observă de asemenea o infiltraţie directă şi uneori masivă, cu formarea unui granulom caracteristic. Granuloamele pot să dispară sub influenţa tratamentului cu glicocorticoizi. În general, aspectele histopatologice renale din sarcoidoză nu pot fi deosebite de cele prezente în nefrocalcinoza de alte cauze.

SIMPTOMATOLOGIE. În afară de manifestările specifice ale sarcoidozei, simptomele cele mai frecvente sînt hipercalcemia şi insuficienţa renală moderată. Hipertensiunea arterială este întîlnită mai rar (23). Pe lîngă simptomele de mai sus, se remarcă poliurie, polidipsie şi nicturie. Sedimentul urinar pare normal, cu excepţia unei proteinurii discrete şi a prezenţei unor cristali de calciu (conglomerate de cristali de calciu în cilindrii epiteliali). În unele cazuri pot fi întîlnite şi semne de hiperparatiroidism. Diferenţierea se face în primul rînd pe existenţa granulomului în fragmentul renal recoltat prin puncţie-biopsie. De asemenea, în hiperparatiroidism fosforul seric este scăzut, pe cînd în sarcoidoza pură el este crescut. Hipercalcemia din hiperparatiroidism nu este influenţată de tratamentul cu steroizi, aşa cum se petrece cu cea din sarcoidoză. Pe lîngă cele de mai sus, în sarcoidoză există o creştere moderată a fosfatazelor alcaline şi o hipercalciurie. Fosfatemia este normală. *Diagnosticul pozitiv* se pune pe baza existenţei principalelor semne şi simptome ale maladiei lui Besnier-Boeck-Schaumann (imagine pulmonară caracteristică, tumefacţii ganglionare, splenomegalie, leziuni cutanate sau osoase caracteristice, reacţia la tuberculină negativă şi pozitivitatea reacţiei Kweim).

Tratamentul constă din administrarea de glicocorticoizi, care au efect favorabil atît asupra granulomatozei cît şi a hipercalcemiei (3). Hennemann (18) recomandă concomitent administrarea zilnică a 9 g fitat de Na, pentru a reduce absorbţia intestinală de calciu.

5°. SINDROMUL LUI LIGHTWOOD-BUTTLER-ALBRIGHT (vezi capitolul respectiv)

Din scurta trecere în revistă a principalelor forme clinice de nefrocalcinoză primară, reiese că *diagnosticul pozitiv* se bazează pe diferite elemente clinice, radiologice, umorale şi anamnestice. Certitudinea bolii o efectuează punerea în evidenţă a calcificărilor renale cu ajutorul examenului radiologic şi a examinării histologice a fragmentelor de rinichi prelevate prin puncţie biopsie. Diagnosticul devine mai sigur, cînd alături de tulburările metabolismului calcic (hipercalcemie, hipercalciurie, depozite calcare conjunctivale, keratită etc.) se mai pune în evidenţă prezenţa unei insuficienţe renale. Unul dintre simptomele caracteristice ale nefrocalcinozelor este poliuria importantă. Ea apare mai ales atunci cînd există şi hipercalcemie, împreună cu alte simptome constante cum ar fi : oboseala, anorexia, cefaleea şi constipaţia. *Diagnosticul diferenţial* este foarte uşor de făcut între diferitele forme de nefrocalcinoză, bazîndu-se pe anamneză şi pe anumite date clinice şi umorale, care au fost deja amintite.

Tratamentul nefrocalcinozelor este mai ales preventiv şi constă din corectarea precoce a hipercalciuriilor şi a acidozelor metabolice cu mijloace specifice fiecărei forme clinice şi etiologice. În nefrocalcinozele din hipercalciuriile idiopatice, reducerea aportului de Ca şi regimul fără sare sînt suficiente pentru a împiedica progresiunea bolii. În formele grave, însoţite de vărsături şi deshidratare, se va începe tratamentul prin administrare de ser fiziologic spre a se restabili echilibrul hidrosalin.

III. ANOMALIILE CONGENITALE RENALE

Rinichiul şi căile urinare sînt organele cel mai des afectate de malformaţii congenitale. Stowens arată că circa 1/3 din totalul anomaliilor congenitale aparţin aparatului urinar (46). Frecvenţa relativ crescută a acestor anomalii se datoreşte dezvoltării ontogenetice complexe a rinichiului şi a tractusului uro-genital şi influenţei exercitate asupra acestora de o serie de factori teratogeni (radiaţii ionizante, viroze, tranchilizante, anticoncepţionale, deficienţe enzimatice sau vitaminice etc.). Aceştia pot determina oprirea sau dezvoltarea anormală a diferitelor organe, dînd naştere foetoembriopatiilor congenitale.

În afară de factorii teratogeni, apariţia unor malformaţii congenitale poate fi indusă şi de ereditate, ca urmare a transmiterii la descendenţi a unor anomalii cromosomiale. Mecanismele exacte prin care acţionează factorii teratogeni ereditari şi neereditari nu sînt cunoscute.

Principalele suferinţe malformative cu caracter congenital, care afectează rinichii şi care pot determina instalarea precoce sau tardivă a unei insuficienţe renale cronice sînt ***hipoplaziile renale*** (anomaliile de volum şi de structură) şi bolile chistice ale rinichiului.

Dimitriu şi Beroniade (17), bazîndu-se pe clasificările mai vechi ale lui Bell (4), ale lui Buscher (10), împart anomaliile congenitale renale în următoarele grupe :

I. *Anomalii de număr :* a) agenezia renală uni sau bilaterală, b) rinichiul dublu uni sau bilateral.

II. *Anomalii de formă :* a) rinichiul în potcoavă, b) rinichiul polidiscoidal, cu lobulaţie latentă etc. Fig. 51.

III. *Anomalii de mărime :* a) hipoplazia renală uni sau bilaterală, b) aplazia renală uni sau bilaterală, c) hiperplazia renală. Fig. 52. Fig. 57, Fig. 58.

IV. *Anomalii de sediu :* a) fără sudarea celor 2 rinichi (ectopie renală de aceeaşi parte, ectopie renală încrucişată, rinichiul mobil), b) cu sudarea celor doi rinichi (rinichiul în formă de tortă, rinichiul alungit, rinichiul în formă de bulgăre, rinichiul sigmoid. Fig. 53, Fig. 54, Fig. 55, 56 a, 56 b.

V. *Boala chistică renală* (anomalii de structură) : a) rinichiul polichistic bilateral, b) rinichiul multichistic unilateral, c) rinichiul în burete, d) chisturile solitare. Fig. 57, fig. 58.

VI. *Anomaliile de rotaţie.*

VII. *Anomaliile vaselor renale.*

VIII. *Anomaliile căilor urinare superioare :*

a) hidronefroze pure sau asociate cu hidroureter.

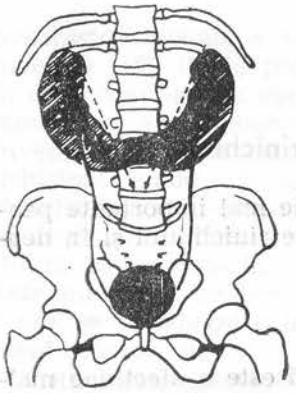


Fig. 51. *Rinichi în potcoavă.* (A. Feustel).

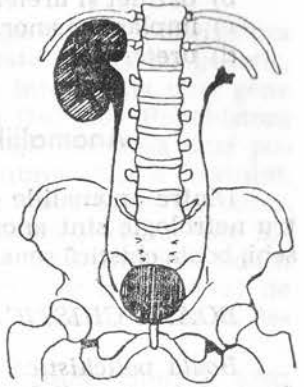


Fig. 52. *Rinichi aplastic sting.* (A. Feustel).

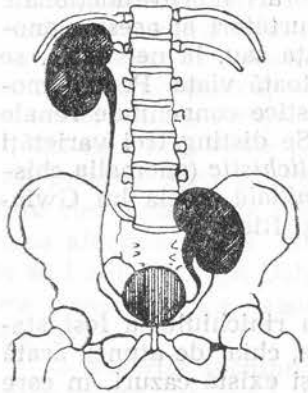


Fig. 53. *Rinichi ptozat în bazin* (A. Feustel)

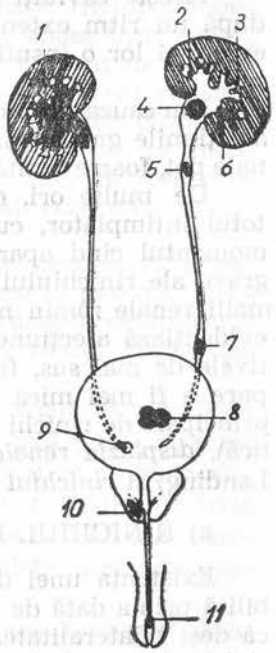


Fig. 54. *Schema localizării litiazei în sistemul uro-genital* (A. Feustel).

b) bazinet şi ureter dublu.
c) implantări anormale ale ureterului.
d) ureterocel.

Anomaliile de structură ale rinichiului

Dintre anomaliile congenitale renale, cele mai importante pentru nefrologie sînt anomaliile de structură ale rinichiului şi în deosebi, boala chistică renală.

BOALA CHISTICĂ RENALĂ

Boala polichistică sau polichistoza renală este o afecţiune malformativă congenitală caracterizată prin formarea progresivă de cavităţi chistice cu aspect variat, de număr şi calibru tot mai mare, la nivelul rinichiului.

Aceste cavităţi chistice invadează progresiv parenchimul renal după un ritm extensiv şi imprevizibil. Ele antrenează de-a lungul evoluţiei lor o insuficienţă funcţională renală de o gravitate deosebită.

Din cauza simptomatologiei lor necaracteristice şi uneori absentă, afecţiunile grupate în marea entitate nosologică a bolii chistice renale pot, foarte multă vreme, să treacă neobservate.

De multe ori, diagnosticarea polichistozelor renale se face cu totul întîmplător, cu ocazia unui examen medical obişnuit sau în momentul cînd apar complicaţii sau deteriorări morfo-funcţionale grave ale rinichiului. Nu rareori, indivizii purtători ai acestor anomalii renale rămîn nediagnosticaţi, toată viaţa sau, la necropsie, se evidenţiază afecţiunea pe care au purtat-o toată viaţa. Pentru motivele de mai sus, frecvenţa anomaliilor chistice congenitale renale pare a fi mai mică decît este în realitate. Se disting trei varietăţi principale de rinichi polichistic : *rinichiul polichistic* (anomalia chistică), *displazia renală chistică bilaterală familială* (boala lui Gwin-Landing) şi *rinichiul spongios* (boala Cacchi şi Ricchi).

a) RINICHIUL POLICHISTIC

Existenţa unei degenerescenţe chistice a rinichiului a fost stabilită prima dată de Rayer (1839—1841), care, chiar de atunci, arată că deşi bilateralitatea bolii este regula, totuşi există cazuri, în care rinichiul poate fi interesat şi unilateral. Polichistoza renală se poate asocia cu existenţa unor chişti în alte organe, cum ar fi, de exemplu, ficatul. În afară de polichistoza renală a adultului, trebuie deosebite

polichistoza renală a nou-născutului şi a sugarului şi polichistoza juvenilă (16). Boala polichistică a adultului este transmisă genetic, în mod dominant şi egal la ambele sexe, prin intervenţia unei gene monomere autosomale cu penetraţie variabilă (14) (15). Polichistoza juvenilă este o afecţiune recesivă constituită din asocierea unei polichistoze renale asimptomatice cu o maladie fibrokistică a ficatului. Polichistoza nou-născutului şi a sugarului se deosebeşte de cea a adultului, prin faptul că este o afecţiune ereditară şi că nu este întîlnită în familiile în care boala polichistică este întîlnită la adult. Este mult mai severă decît la adult, deoarece într-un interval de 2 ani, se instalează o insuficienţă renală care conduce rapid la decesul bolnavului.

Anatomie-patologică. La examenul macroscopic, rinichii apar voluminoşi, deformaţi de numeroase şi voluminoase cavităţi chistice cu conţinut glaben-clar sau hemoragic. Aceste cavităţi ridică capsula, deformează cavităţile excretorii şi par că ocupă totalitatea parenchimului dînd impresia că nu există zone sănătoase. *Histopatologic*, se remarcă zone de parenchim renal persistent, dispuse între chişti. Chiştii sînt limitaţi de către un epiteliu plat înconjurat de o scleroză colagenă. Zonele de parenchim restante sînt frecvent remaniate de către leziuni interstiţiale şi vasculare. De obicei, chisturile sînt situate pe segmentul tubular proximal sau distal sau pe tubul colector. Lambert crede că anomalia se datoreşte unei distrofii evolutive a peretelui nefronului, anormală congenital, care este predispusă la formarea acestor dilataţii chistice (32).

Simptomatologie. Compresiunea şi distrucţia progresivă a parenchimului renal sînt multă vreme bine tolerate şi deseori, afecţiunea poate rămîne totalmente mută, nefiind depistată decît foarte tîrziu. Diagnosticarea, în aceste cazuri, poate fi făcută numai întîmplător sau la necropsie.

În cele mai multe cazuri, boala polichistică renală se manifestă însă printr-o serie de simptoame mai mult sau mai puţin asociate între ele. Data lor de apariţie este dificil de precizat ca şi diagnosticarea afecţiunii, care, după Hamburger (27) ar fi în medie la vîrsta de 40,1 ani, iar după Dalgaard (14), la vîrsta medie de 47,2 ani. Semnele revelatorii ale existenţei unui rinichi polichistic sînt următoarele (27) :

— *durerile spontane sau provocate* în regiunea lombară, continui sau intermitente, uni sau bilaterale şi de o intensitate ce creşte după efort sau în poziţia ortostatică. La femeie, durerile pot fi localizate şi intra-abdominal, sub forma unor senzaţii dezagreabile de greutate. Uneori, durerile iau un caracter colicativ, fiind determi-

nate de o eventuală migrare calculoasă sau de un episod retenţional chistic (infecţie, hemoragie, hidronefroză acută).

— *hematuriile* sînt frecvente şi determină bolnavul să consulte medicul. Sînt hematurii totale, importante sau moderate, determinate de efort sau traumatisme. Survin cu neregularitate şi pot fi separate de perioade de linişte de luni sau ani de zile. Ele cedează spontan în cîteva zile ; pot cauza anemii hipocrome importante.

— *hipertensiunea arterială* se întîlneşte frecvent şi poate îmbrăca un aspect grav. Se descriu două forme : *forma moderată* (care reacţionează la terapeutica medicală şi care nu are influenţă asupra evoluţiei bolii) şi *forma severă d'emblée sau secundară*, cu prognostic rezervat, cu rol agravant asupra insuficienţei renale. Ea este foarte rezistentă la tratament. Concomitent cu hipertensiunea arterială, mai pot fi întîlnite şi alte suferinţe cardio-vasculare : ateromatoză, insuficienţă ventriculară stîngă.

— *hiperazotemia* este alt simptom care face pe bolnav să consulte medicul. Ea este constatată cu ocazia unui examen medical sau din cauza simptomelor pe care le provoacă : greţuri, vărsături, astenie etc.

— *proteinuria* este prezentă în 75% din cazuri. Este precoce şi poate îmbrăca diferite grade ca intensitate.

Diagnosticul pozitiv. Diagnosticul de polichistoză renală se pune pe baza examenului clinic şi a examenului radiologic.

1. *Examenul clinic* pune în evidenţă, la palpare, existenţa rinichiului polichistic, care apare ca o masă tumorală, nedureroasă şi boselată. Aceste semne sînt întîlnite mai ales în stadiile avansate ale bolii.

2. *Examenul radiologic* poate pune în evidenţă, chiar pe clişeele simple fără preparare, o mărire armonioasă a umbrelor renale, mai rar boselurile care mamelonează suprafaţa rinichilor şi eventuala litiază renală. În celelalte cazuri, atunci cînd azotemia o permite, se recurge la urografia intravenoasă, care furnizează elementele esenţiale pentru diagnostic. Polichistoza renală realizează cel mai mare polimorfism radiologic. După Hickel şi Cornet (28), semnele radiologice cele mai caracteristice sînt : a) *alungirea arborelui pielocaliceal*, care depăşeşte înălţimea a două vertebre şi jumătate ; b) *dezorientarea marcată a axelor caliceale* care sînt alungite, fine, îndepărtate şi rulate adesea împrejurul chisturilor, care le întind : este aspectul clasic de „picioare de paianjen" ; c) uneori, din contra, *calicele sînt mici şi largi şi etalate de către chişti contrastînd cu imaginea subţire* a segmentului caliceal subiacent ; Calicele dilatate au o formă variată (ovalari, rotunzi, triunghiulari, trapezoizi etc.) ; d) alt *aspect caracteristic este acela în „coup de gouge"* a calicelor mici (apexul

calicelui dilatat este săpat ca un „coup de pince gouge") ; e) *ureterul poate fi deplasat* spre linia mediană. Fig. 59.

Cînd azotemia este foarte mare şi nu permite efectuarea unei urografii intravenoase, se va recurge la : *tomografii ale regiunii lombare* (cupe la 7 şi 9 cm plan posterior) de ambele părţi, *retropneumoperitoneu* sau, chiar la *uretero-pielografie ascendentă* (nu este recomandată decît în mod excepţional, din cauza eventualelor infecţii ce se pot produce).

În ultimul timp, în azotemiile care nu depăşesc valorile de 1—1,20 g‰, se poate efectua o urografie prin perfuzie, care permite obţinerea unor imagini renale bune (35). Fig. 60, fig. 61, a, fig. 61, b.

Nu totdeauna examenele radiologice sînt concludente, mai ales în stadiul precoce al bolii. În aceste circumstanţe se poate recurge la alte investigaţii cum ar fi : a) *arteriografia renală*, care poate pune în evidenţă în timpul nefrografic, imagini lacunare multiple, de mărime variată, diseminate în ambele parenchime renale, b) *scintigrafia renală cu mercur radioactiv*, confirmă mărirea volumului renal şi pune în evidenţă zone de mai mică fixare, „zone calde" sau chiar „zone reci", inegal repartizate, corespunzătoare chiştilor, c) *puncţia-biopsie renală* este din principiu contraindicată din cauza riscurilor unei hemoragii intrachistice secundare.

Evoluţie. Evoluţia unei polichistoze renale este relativ lungă. După apariţia primelor simptome clinice, ea s-ar extinde pe o perioadă medie de 10—13 ani (27). Afecţiunea conduce lent însă progresiv către o insuficienţă renală, care aşa cum afirmă Hamburger, se caracterizează printr-o latenţă prelungită, o stabilitate relativă şi o evoluţie lungă. Spre deosebire de această fericită eventualitate, pot fi întîlnite cazuri în care insuficienţa renală poate fi agravată sau accelerată de apariţia unor complicaţii, printre care cea mai de temut este hipertensiunea arterială.

Complicaţii. Cele mai redutabile sînt *complicaţiile infecţioase*. Ele sînt reprezentate de pielonefrita clasică, manifestată prin piurie, dureri lombare, febră sau printr-o pielonefrită cu urini clare, din cauza colectării supuraţiei în bazinet sau într-un chist. Această din urmă eventualitate este de obicei decelată cu ocazia apariţiei unui flegmon perinefretic sau a unei septicemii (de obicei cu germeni gram negativi). *Hemoragiile intrachistice* se traduc prin hematurii benigne recidivante, dureri vii lombare, creşterea rapidă a volumului urinar, anemie şi agravarea unei insuficienţe renale preexistente. Hematoamele intrachistice pot retroceda spontan sau prin puncţionarea decompresivă a chistului, care comportă riscul unei supuraţii secundare. *Litiaza renală uni sau bilaterală* se întîlneşte în 10% din ca-

zuri (16). Ea constituie un factor agravant, care mărește riscurile unei infecții urinare. Este facilitată de o cudură ureterală determinată de o compresie chistică sau de o modificare a poziției renale. *Insuficiența renală funcțională* poate apare atunci cînd bolnavii sînt supuși la regimuri desodate intempestive. Ea poate fi corectată prin aport adecvat de sodiu. În cursul unei polichistoze renale, mai pot fi întîlnite *episoade anurice* determinate de o compresie ureterală sau de o litiază renală. Apariția lor pune numeroase probleme de diagnostic. În cazuri dificile, se recurge la cateterismul ureteral, cu toate riscurile pe care le incumbă această manevră. *Modificări osteoarticulare* pot fi observate la bolnavii cu polichistoză renală. Ele pot fi reprezentate de gută, demineralizare osoasă, fracturi spontane și hipocalcemie. *Tulburările psihice și crizele convulsivante* sînt complicații ce survin rar. Ele sînt determinate în mare măsură de modificări ale echilibrului hidro-electrolitic și de către hipocalcemie. Nu trebuie ingnorată nici eventualitatea unei hemoragii meningee secundară hipertensiunii arteriale sau mai ales, rupturii unui anevrism intracranian, malformație destul de frecventă la acești bolnavi. *Tuberculoza și degenerescența malignă a chiștilor* sînt două complicații destul de rar întîlnite însă nu excepționale.

Formele clinice. În afară de formă *clasică de polichistoză renală a adultului*, care a fost descrisă mai sus, se mai deosebesc două tipuri sau forme de rinichi polichistic : a) *tipul neonatal și infantil al rinichiului polichistic* și b) *tipul juvenil al rinichiului polichistic.*

Tipul neonatal și infantil (degenerescența renală polichistică) se întîlnește extrem de rar, este totdeauna bilaterală și se manifestă clinic prin prezența unor tumori abdominale și creșterea ureei în sînge. La examenul macroscopic se constată prezența unor rinichi enormi, cu parenchim spongios determinat de ectazie tubulară și formații chistice ce comunică liber cu sistemul pielo-caliceal. Se remarcă la examenul microscopic prezența unui număr mare de nefroni chistici închiși datorită transformării veziculară a canalelor excretoare. Căile urinare sînt indemne. Mai pot fi observate concomitent și leziuni de fibradenomatoză biliară. Examenul radiologic fără substanță de contrast evidențiază o mărire a umbrelor renale. Urografia permite a se observa o opacifiere slabă a căilor urinare, opacifieri lineare dinspre papilă către corticală și absența oricăror malformații pielocaliceale. Afecțiunea este întotdeauna mortală, cel mai tîrziu pînă la sfîrșitul primului an de viață (19).

Tipul juvenil de rinichi polichistic apare mult mai rar și se însoțește de leziuni chistice importante care domină tabloul clinic.

Boala apare în a doua copilărie manifestîndu-se clinic prin hepatomegalie, hipertensiune portală și angiocolită. Suferința renală este mascată de simptomele de mai sus, ceea ce duce la nedepistarea precoce a bolii. La examenul anatomo-patologic se constată o hepatomegalie moderată. Suprafața rinichiului este boselată de numeroase formații chistice ce comunică cu căile excretorii. Ficatul prezintă o fibromatoză biliară cu importantă proliferare fibroasă. Urografia evidențiază un rinichi mare de volum cu numeroase chisturi corticale și medulare ce deformează conturul renal prin alungirea și dezaxarea sistemului pielocaliceal. Se pot evidenția prin examen baritat varicele esofagiene, iar prin splenoportografie, blocajul intrahepatic și hipertensiunea portală. Evoluția se face prin puseuri de agravarea suferinței renale și hepatice. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu boala chistică a piramidelor renale și cu alte polichistoze hepatorenale. Prognosticul depinde de riscul hemoragiilor digestive ; el este rezervat. Ameliorări pot fi obținute prin anastomoze porto-cave.

După *aspectul clinic și evolutiv*, polichistoza renală se poate împărți în : *forma uremică* (dominată de simptomele caracteristice ale insuficienței renale, care se manifestă brutal în faza terminală a bolii), *forma brightică* (caracterizată prin existența unei hipertensiuni arteriale importante și insuficiență ventriculară stîngă) și *forma chirurgicală* (caracterizată prin crize colice nefretice recidivante).

Dalgaard și Strauss-Welt (14) disting *trei stadii evolutive : stadiul prim sau evocator, stadiul al doilea* caracterizat prin existența celor mai multe din semnele bolii și *stadiul al treilea, terminal, dominat* de insuficiența renală.

Dintre *formele asociate*, cele mai frecvent întîlnite sînt :

a) *Asocierea unei polichistoze renale cu o boală polichistică a altor organe.* Cea mai frecventă asociere se face cu *boala polichistică a ficatului* (16). Mult mai rar, rinichiul polichistic se asociază cu polichistoze situate în alte organe : pulmon, pancreas, splină, ovar, testiculi, epididim, uter, vezică etc. (30).

b) *Asocierea polichistozei renale cu o poliglobulie* este o eventualitate cu totul excepțională în comparație cu tumorile maligne (hipernefromul), chistele uniloculare sau hidronefroza, și tumorile benigne (adenomul, hemangiomul).

c) *Influența sarcinii asupra evoluției unei polichistoze renale* este diferit apreciată. După Bell, sarcina ar agrava o polichistoză renală accentuînd semnele preexistente sau favorizînd apariția altora. Assa și Vantelon (2) sînt de părere că nu există dovezi suficiente că sarcina ar agrava prognosticul ulterior al bolii.

Prognostic. Rinichiul polichistic este în permanență amenințat de instalarea unei insuficiențe renale ireductibile și numeroase compli-

cații pot agrava o evoluție deja nesigură precipitîndu-i termenele. Cu toate acestea, polichistoza renală rămîne nefropatia cronică cu prognosticul cel mai puțin defavorabil, deoarece este afecțiunea rinichiului care este cea mai bine tolerată timp îndelungat. Unii bolnavi pot atinge 70—75 ani (16). În afară de copil, unde prognosticul bolii este în totdeauna rezervat, la adult nici creșterea ureei, nici hipertensiunea arterială și nici modificările fundului de ochi nu permit un prognostic precis, deși toate aceste semne reprezintă elemente de gravitate patentă (11). Apariția complicațiilor agravează prognosticul, mai ales cînd acestea survin înainte de vîrsta de 40 ani (18).

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni :

— *cu neoplasmul renal.* Întrucît simptomatologia rinichiului polichistic se aseamănă foarte mult cu cea a neoplasmului renal, diferențierea acestor două afecțiuni este uneori foarte dificilă. Pentru diagnosticul de rinichi polichistic pledează : anamneza, caracterul familial, caracterul bilateral al bolii și uneori, simptomatologia clinică și radiologică. Este mai greu de stabilit în cazul grefării unui neoplasm pe un rinichi polichistic ;

— cu *hidronefroza bilaterală* în care rinichii sînt măriți ca volum, însă regulați, iar bazinetele dilatate ;

— cu *pionefroza bilaterală* diagnosticul diferențial este foarte dificil.

— cu *pielonefrita cronică* (în această boală nu se observă prezența unui rinichi mare la palpare, ca în polichistoza renală).

— cu *perinefrita litiazică bilaterală* (rinichi duri, mai puțin măriți ca volum, cu semne de infecție secundară).

— cu *glomerulonefrita cronică.* Aceasta are tendința mai mare la retenție azotată, hipertensiune arterială, dureri lombare, sedimentul urinar caracteristic, clearance-ul creatininei scăzut.

— cu *rinichiul multichistic unilateral,* cu *chistul solitar* al rinichiului, cu *neoplasmul renal,* cu *hidronefroza,* cu *chistul hidatic renal* etc. *Rinichiul polichistic unilateral* se întîlnește în 15% din cazuri.

Tratament. În prezent, polichistoza renală nu are tratament. Nu există nici un mijloc de a preveni, a împiedeca sau chiar de a întîrzia extensia progresivă a bolii. Nu s-au putut obține nici un fel de ameliorări prin injecțiile sclerozante locale, excizii sau cauterizarea chiștilor sau prin decorticare renală. În asemenea condiții, tratamentul se rezumă la o serie de măsuri care vizează evitarea și corectarea acțiunii factorilor agravanți ai insuficienței renale cronice și a complicațiilor, care pot agrava profund boala.

a) *Tratamentul dietetic și biochimic* cuprinde următoarele aspecte :

În general, regimul alimentar trebuie să se adapteze condițiilor create de entitatea insuficienței renale cronice. Dat fiind evoluția îndelungată a bolii, restricția protidică nu va fi prea exagerată. Se va permite de asemenea un aport zilnic de 3—4 g sare, cu un volum hidric adecvat (2 litri/24 ore) pentru a compensa eliminarea importantă și obligatorie de sodiu. Precizarea aportului necesar de sare se face mai întîi lăsînd bolnavul la regim desodat și apoi cîntărindu-l. Dacă nu pierde în greutate, natriuria din 24 ore reprezintă doza aproximativă de sare necesară zilnic, sau mai mică, dacă există în același timp și hipertensiune arterială. Este necesar să se urmărească zilnic evoluția hipertensiunii arteriale și a greutății corporale pentru a se ajusta aporturile în raport cu supraîncărcarea. Se știe că în polichistoza renală, poate apare un moment evolutiv cînd echilibrul hidrosalin devine foarte instabil. Asocierea obișnuită a unei nefrite interstițiale poate antrena o acidoză hipercloremică ce poate fi neutralizată prin administrare zilnică de bicarbonat sau citrat de Na în doze de 3—5 g, urmărind în permanență eventualitatea apariției unei tetanii în cursul acestei corectări. Hipocalcemia constant întîlnită în rinichiul polichistic, va trebui corectată cu prudență din cauza intoxicației cu vit. D_2 și Ca.

b) *Tratamentul complicațiilor* se referă la următoarele aspecte : *hipertensiunea renală* va fi corectată prin regim hiposodat și antihipertensive. *Infecția pielo-vezicală* va fi tratată cu antibiotice după tratamentul cu hemocaprol în doze de 10—20 g/24 ore, în afară de cazurile cu insuficiență renală majoră. *Colica nefretică* și *obstrucțiile ureterale* vor fi tratate prin medicamente sedative și antispastice. Anuria persistentă va trebui curată prin cateterism ureteral, atunci cînd este vorba de compresii ureterale sau obstacole pe căile urinare. *Pionefroza* este o complicație gravă, care nu poate beneficia decît cu totul excepțional de ablația chirurgicală din cauza situației precare în care se află rinichiul controlateral. Antibioterapia nu poate steriliza infecția.

c. *Tratamentul curativ* eficace nu poate fi realizat decît de *hemodializă și transplantul renal.*

b) DISPLAZIA RENALĂ CHISTICĂ BILATERALĂ FAMILIALĂ *(Maladia lui Gwinn-Landing)*

Este o varietate de polichistoză renală ce se caracterizează din punct de vedere morfologic prin existența unor formațiuni chistice, întovărășite de dilatarea tubilor medulari și mai ales, de importante leziuni displazice (tubi de tip primitiv, creșterea țesutului mezen-

chimal cu structură dezorganizată). Maladia apare în a doua copilărie şi se manifestă clinic prin prezenţa unor rinichi mari şi discrete semne de insuficienţă renală. Hipertensiunea arterială este constant întîlnită, iar pe urografie, rinichii apar măriţi de volum şi prezintă striuri radiare medulare şi calice dezorientate. Modul de transmitere a bolii este autosomal. Afecţiunea poate fi confundată cu tipul juvenil de polichistoză renală, de care o deosebeşte numai examenul histologic (displazia renală).

c) MALADIA LUI CACCHI ŞI RICCI

(Rinichiul spongios; ectaziile tubulare precaliciale; boala chistică a piramidelor renale; boala chistică multiplă a piramidelor renale)

Această afecţiune descrisă în 1948 de Cacchi şi Ricci este o malformaţie congenitală caracterizată prin mici ectazii ale părţii terminale a tubilor renali, cu predominanţă în regiunea medulară a rinichiului, în vecinătatea calicelor.

Maladia este de obicei bilaterală şi asimptomatică, interesînd toate piramidele însă nealterînd funcţia renală. Ea poate fi originea unei adevărate nefrocalcinoze atunci cînd ectaziile conţin mici calculi.

Etiologie. Cauza bolii este necunoscută. Se pare că apariţia ei ar fi condiţionată de un defect în dezvoltarea tubilor colectori. Are caracter eredo-familial fiind întîlnită la membrii aceleiaşi familii, singură sau întovărăşită şi de o polichistoză hepatică (12) (18). Cacchi şi Ricci (11) admit originea disembrioplazică a rinichiului spongios (31). Alţi autori (25) cred că rinichiul spongios ar fi o afecţiune dobîndită, deoarece absenţa formaţiunilor musculare netede din jurul chiştilor, infirmă caracterul ei congenital.

Anatomia patologică. Afectarea rinichiului este bilaterală. Rinichii sînt de volum normal. Examenul histologic evidenţiază numeroase ectazii chistice ale tubilor colectori în piramidele renale din apropierea calicelor şi absenţa oricărei inflamaţii. Localizarea chiştilor în medulară este o caracteristică a bolii lui Cacchi şi Ricci. Totuşi, există cazuri cînd localizarea medulară a chiştilor nu este exclusivă şi cînd aceştia pot fi întîlniţi şi în corticală. Chiştii variază ca mărime de la un cap de bold pînă la un diametru de 6 mm. Ei formează, plecînd de la „aria cribrosa", un evantai caracteristic. (Fig. 62).

După Potter (42) ar fi vorba de două tipuri histologice : a) *în primul tip* boala s-ar caracteriza prin prezenţa unor chişti identici în ceea ce priveşte forma şi mărimea lor şi care corespund net dilataţiilor tubilor. Cavităţile invadează puţin cortexul şi mai ales medulara, dînd aspectul unei structuri asemănătoare buretelui, b) *al doilea tip* de leziune histologică se caracterizează prin prezenţa unor chişti variaţi ca mărime şi de formă sferică. În aceste circumstanţe, glomerulii sînt adesea anormali şi chiştii pot determina boseluri ale capsulei.

Simptomatologie. De obicei, boala nu are o simptomatologie clinică. Aceasta poate lipsi complet sau se poate manifesta ca o infecţie urinară banală, cu funcţie renală conservată. Din cauza stazei pot apare mici calculi, care simulează simptomatologia unei nefrocalcinoze, afecţiune de care este foarte greu de diferenţiat. Deşi boala apare de obicei la adult sau chiar la bătrîn, totuşi ea poate fi întîlnită şi la sugar sau chiar la foetus (42). Are predilecţie pentru sexul masculin.

Avînd în vedere că maladia lui Cacchi şi Ricci nu alterează prea mult funcţia renală, ea poate fi indefinit tolerată. Infecţia rămîne, în general, moderată şi numai cu totul excepţional, apariţia unei pielonefroze necesită nefrectomia. Simptomatologia bolii poate fi modificată şi de migrarea în ureter a calculilor medulari. Trebuie de subliniat că leziunile nu evoluează decît extrem de lent şi că ele rămîn identice şi după perioade îndelungate de timp. *Examenul radiologic* este foarte important şi diagnosticul ectaziilor tubulare precaliceale se pune pe baza urografiei şi compresiunii ureterelor. Uneori, prezenţa unor mici calculi poate fi evidenţiată chiar pe clişeele efectuate fără substanţă de contrast. Pe urografie imaginile sînt caracteristice. Din primele minute ale injectării substanţei de contrast şi înaintea oricărei compresiuni, apar mici pete opace în vecinătatea calicelor, chiar şi în absenţa injectării bazinetelor. Compresiunea ureterelor accentuează aceste imagini care apar mai evident în al 9-lea minut al examenului radiologic. Aspectul caracteristic apare sub forma unor petale fine, situate la o mică distanţă de papilă care simulează un cadrant de flori de margaretă. Volumul papilelor este uşor mărit. Unele au tendinţă de rotunjire. În aceste circumstanţe, apare semnul caracteristic descris de Cacchi şi Ricci ca patognomonic, de „buchete de flori". Aceste imagini apar mai ales la polul superior şi inferior al rinichiului, surmontînd tijele caliceale.

Diagnosticul pozitiv şi diferenţial. Precizarea diagnosticului de rinichi spongios se face cu foarte mare exactitate şi uşurinţă pe baza examenului urografic. Imaginile radiologice nu pot preta la confuzii aproape niciodată. Totuşi, unele afecţiuni au semne radiologice foarte asemănătoare : a) *necroza papilară* se caracterizează şi ea prin leziuni prepapilare bilaterale şi formaţii calculoase, însă această afecţiune survine numai în unele boli sau situaţii deosebite cum ar fi diabetul, intoxicaţiile cu fenacetină sau sulfamide etc. Mai mult decît atît, în această afecţiune, cavităţile determinate de necroza de coagulare a papilelor, după infarct, sînt foarte importante şi apari-

ţia unor calculi mari, în formă de inel, permit recunoaşterea acestei afecţiuni, b) *refluxul tubular sau canalicular* se deosebeşte de rinichiul spongios prin aceea că în timpul injectării substanţei de contrast (în cursul pielografiei), lichidul opac poate pătrunde în tubi formînd imagini în evantai, regulate şi lineare, c) *tuberculoza renală* se traduce prin imagini geodice, cu contururi neregulate, opacefiere neomogenă şi numeroase leziuni stenozante, d) *micile abcese ale rinichiului* (pionefrita) deschise în bazinet ar putea oferi imagini radiologice asemănătoare, însă în acest caz, pătrunderea în piramide diferă, nu este interesat decît un rinichi, iar funcţia renală diminuată, e) *divericolul kistoid al calicelor* (sindromul Fey), care dă o cavitate rotundă şi izolată în vîrful unui calice, poate preta la confuzii cu rinichiul spongios (22) (23), f) *litiaza infectată* nu poate fi confundată cu boala lui Cacchi şi Ricci, deoarece calculii sînt intracaliceali şi cavităţile prezintă contururi şterse şi neregulate, g) *nefrocalcinoza endocriniană* sau de *origine vitaminică* pretează la confuzii, deoarece şi aici este vorba de asemenea de o litiază bilaterală intraparenchimatoasă cu mici calculi diseminaţi. La aceşti bolnavi se va decela existenţa unei hiperparatiroidii, a unei hipervitaminoze D_2 sau a unui sindrom Burnett.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia este îndelungată şi în general, prognosticul este relativ bun, dacă nu intervin complicaţii. Cea mai frecventă complicaţie este infecţia urinară. Urmează în ordine descrescîndă litiaza şi nefrocalcinoza. Complicaţiile de mai sus sînt răspunzătoare de apariţia unei insuficienţe renale cronice, care poate scurta existenţa individului respectiv.

Tratament. Multă vreme boala nu are nevoie de tratament. Acesta este aproape exclusiv simptomatic şi devine necesar odată cu apariţia complicaţiilor şi îndeosebi a insuficienţei renale.

d) CHISTURILE SIMPLE ALE RINICHIULUI
(Marile chisturi seroase)

Afecţiunea cunoscută sub denumirile de chisturile simple ale rinichiului, marele chisturi seroase sau chisturile solitare renale, reprezintă o varietate a bolii chistice renale, caracterizată prin existenţa unei formaţiuni chistice cu conţinut seros sau hemoragic (mai rar), însoţită sau nu de un tablou clinic.

Boala este rară, înregistrînd un procent de 8% faţă de rinichiul polichistic. Sexul feminin este mai frecvent afectat ; boala are caracter ereditar întîlnindu-se mai frecvent la vîrsta de 20—40 ani. Patogenia este incertă ; se pare că este similară cu cea a rinichiului polichistic, fapt ce explică coincidenţa uneori, a celor două afecţiuni, la cîte unul din cei doi rinichi (4) (37).

Anatomia patologică. La examenul macroscopic, chistul seros este unilateral şi unic. Numai în mod excepţional se pot întîlni la acelaşi rinichi 2—10 chişti, sau bilateral (5). Volumul rinichiului este mărit în raport cu mărimea chistului, care poate varia de la o nucă la un cap de făt. El este de formă ovală, rotundă sau bi sau trilobată. Are sediul în 60% din cazuri la polul inferior al rinichiului. Peretele este subţire şi vascularizaţia pe secţiune este fibroasă şi netedă. Lichidul este colorat în roşu-gălbui şi conţine serine, globuline, colesterol, uree etc. ; în mod obişnuit chistul are o capacitate de 500—1000 ml., se citează cazuri unde cantitatea de lichid a depăşit 10 litri. Demarcaţia între chist şi parenchimul renal este netă. Histopatologic se remarcă un strat exterior fibros şi unul intern, epitelial, cu celule cuboide sau turtite. În unele cazuri, epiteliul chistic se poate transforma în metaplazie epiteliomatoasă.

Simptomatologie. Majoritatea bolnavilor nu au o simptomatologie bine definită şi tumora este depistată numai la necropsie. În cazul unei tumori voluminoase, aceasta poate fi sesizată de bolnav sau de medic la examinarea abdomenului cu ocazia unor acuze determinate de fenomenele de compresiune exercitate asupra altor organe de către chist. Chisturile situate la polul superior al rinichiului determină diferite suferinţe toracice, iar cele polare inferioare, o senzaţie de apăsare în regiunea lombară sau apariţia unor dureri vii la compresiunea abdomenului. La palpare, se remarcă prezenţa unei tumori situate lombo-abdominal, avînd caracterele unui rinichi mare şi regulat. În urină nu apar modificări deosebite. Examenul radiografic permite chiar pe clişeele simple, vizualizarea unui rinichi mare, cu contur modificat de o boselură unică, calcificări perichistice. Urografia pune în evidenţă lipsa de umplere a chistului. Retropneumoperitonelul poate obiectiviza conturul chistului şi raporturile lui cu rinichiul, numai cînd se asociază concomitent şi urografia intravenoasă. Pentru diferenţierea chistului solitar de cancerul renal este absolut necesară angiografia renală. În timpul angiografic, se observă împingerea vaselor la periferia chistului. Aceasta apare ca o lacună francă, regulat rotunjită şi cu limite nete faţă de parenchim.

Diagnosticul diferenţial se face cu : hidrocolecistul, cu tumorile intestinale, chistul de ovar, chistul mezenteric, hidronefroza şi tumorile hepatice şi splenice. O menţiune specială trebuie de făcut în ceea ce priveşte diagnosticul diferenţial, cu *chistul hidatic renal*, unele tumori renale *(lipoamele, fibroamele, limfadenoamele)* ce sînt diagnosticate numai intra-operator, cu *angiomul renal* (diagnostic prin angiografie) şi mai ales cu *cancerul renal.*

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Albarran J., Imbert L. :* Les tumeurs du rein. Masson, 1903 ; 2. *Assa S., Vantelon J.:* Path. et Biol., 1962, X, 237 ; 3. *Allan J. cit. :* 12 ; 4. *Bell E. T. :* Renal diseases. Lea and Febiger, 1950 ; 5. *Bonker R. J. :* Postgrad. Med. J., 1954, 16, 239 ; 6. *Birău J., Kende J., Krisar Z. :* Medicul Nou, 1948, 7–8, 235 ; 7.*Botez G. :* J. d'urol., 1912, 1, 372 ; 8. *Bulbuca I., Popovici C., Bucşan M. :* Activ. St. I.M.F. Timişoara, 1955 ; 9.*Burghele T., Albescu I., Georgescu P. :* Chirurgia, 1961, 1, 13 ; 10. *Buscher H. K. :* Med. Klin., 1958, 53, 867 ; 11. *Cacchi R., Ricchi V. :* Atti Cong. XXI. Soc. ital. urol., 1948 ; 12. *Coliez R. :* Presse méd. 1964, 26, 1 533 ; 13. *Celinski C. :* J. d'Urol. Néphr. 1960, 66, 753 ; 14. *Dalgaard O., Strauss-Welt. :* Diseases of the kidneys. Boston, 1936 ; 15. *Dérot M. :* Actualites médico-chirurgicales. L'Hôpital, 1957, 667, 13 ; 16. *Dordain M., Humbert G. :* Gaz. Méd. Fran., 1968, 75, 4 747 ; 17. *Dimitriu C.C., Beroniade V. :* Nefrologia. Edit. Medicală, 1963 ; 18. *Djavadzade M. D. :* Sovet. Mediț., 1959, 9, 3 ; 19. *Fanconi G., Wallgren A. :* Manual de pediatrie. Edit. Medicală, 1965 ; 20. *Fanconi G. :* Mschr. Kinderhk., 1958, 106, 159 ; 21. *Feustel A. :* Vademecum der Urologie. G. Thieme, 1969 ; 22. *Fey B., Gouygou T. :* J d'urol., 1951, 1, 1 ; 23. *Fey B., Gouygou T.:* J. d'Urol., 1951, 3–4, 192 ; 24. *Giurcan P., Şuteu I. :* Spitalul, 1947, 3–4, 71 ; 25. *Gouygou C. :* Actual. néphrol. Hôp. Necker, 1960 ; 26. *Grobstald J. :* J. Urol, 1954, 71, 28 ; 27. *Hamburger J. et coll. :* Traité de néphrologie. Flammarion Paris, 1966 ; 28. *Hickel R., Cornet P. :* J. Radiol. Electr., 1949, XXX, 113 ; 29. *Hegglin R. :* Diagnosticul diferențial al bolilor interne. Edit. Medicadă, 1969 ; 30. *Justin-Besancon L. et coll. :* Bull. Méd. Soc. Med. hôp. Paris, 1967, 5, 459 ; 31. *Kampmeir O. :* Surg. Gynec. Obst. 1923, 208 ; 32. *Lambert P .P. :* Le rein polykistique. Masson, 1943 ; 33. *Lindvall N. :* Acta Rad., 1959, 3, 193 ; 34. *McKenna C., Kampmeir O. :* J. Urol., 1934, 32, 37 ; 35. *Michon J., Oliveri P. :* Urographie par perfusion. Flammarion, 1967 ; 36. *Merle M.:* Thèse de médecine, Lyon, 1951 ; 37. *Moulonguet A. :* Gaz. Med. France, 1959, 66, 837 ; 38. *Nubert I., Timoşca G., Jitaru I. :* Rev. Médico-chirur. 1947 ; 39. *Pepersack J.:* Acta Urol. Belg., 1961, 29, 106 ; 40. *Pevzner B. L. :* Urologia, 1958, 3, 52 ; 41. *Potter E.:* Pathology of the foetus. Year Book, 1952 ; 42. *Reubi F. :* Néphrologie clinique Masson, 1961 ; 43. *Rubenstein M. :* J. Pediat. 1961, 58, 356 ; 44. *Rose W. F. :* Am. J. Med., 1963, 64, 76 ; 45. *Stovens D. :* Pediatric Pathology. Williams, 1959 ; 46. *Țeposu E., Bonda P., Popluca M. :* Rev. Rom. de urol., 1947, 4, 243 ; 47. *Zollinger H. :* Schweiz, med. Wschr., 1957, 87, 998.

VI. NEFROPATIILE INTERSTIȚIALE

NEFROPATIILE INTERSTIȚIALE : GENERALITĂȚI ȘI CLASIFICARE

Sub denumirea de nefropatii interstiţiale se înţelege o grupare de afecţiuni renale variate ca simptomatologie, însă unite între ele de existenţa comună a unui proces inflamator situat cu preponderenţă în interstiţiul renal.

Nu de mult timp, acestui capitol i se rezervau de către unii autori doar cîteva rînduri, iar alţii îl ignorau cu desăvîrşire. Perfecţionarea unor metode de diagnostic, din ultimele 2—3 decenii, a permis recunoaşterea unui număr mare de nefrite interstiţiale şi graţie colaborării dintre clinicieni şi anatomo-patologi, s-a dovedit că aceste afecţiuni se situează în fruntea listei nefropatiilor care sfîrşesc prin uremie.

Nerecunoaşterea rolului important pe care-l joacă nefritele interstiţiale în patologia renală a fost facilitată şi de faptul că multe afecţiuni ale interstiţiului evoluează latent şi fără o simptomatologie zgomotoasă şi specifică, că multe asemenea suferinţe ale rinichiului sînt asociate cu alte stări morbide ale altor structuri renale sau cu alte boli ale organismului şi, în fine, că din punct de vedere histopatologic, se observă deseori, leziuni renale mixte ale căror interpretare corectă întîmpină numeroase dificultăţi.

Trebuie de subliniat că nu orice lezionare a interstiţiului renal reprezintă o suferinţă primară sau predominantă a acestui sector morfologic. În orice nefropatie avansată, leziunile interstiţiului sînt prezente, reprezentînd o suferinţă secundară asociată. Astfel, în nefropatiile glomerulare cronice, în jurul glomerulilor distruşi apar întotdeauna leziuni de fibroză şi infiltraţia interstiţiului. De asemenea, în nefropatiile tubulare se întîlnesc foarte frecvent leziuni interstiţiale, care pun deseori mari dificultăţi în ceea ce priveşte precizarea caracterului lor primar sau secundar. În faza de debut a nefropatiilor interstiţiale, tabloul clinic este foarte şters şi diagnosticarea bolii nu se poate face decît pe baza examenului histologic. În această fază, procesul lezional interesează aproape exclusiv interstiţiul, respectînd celelalte structuri renale. Examenul histopatologic efectuat pe materialul bioptic sau necroptic pune cu uşurinţă diagnosticul de nefropatie în cazurile în care leziunile sînt difuze şi bilaterale. Această situaţie este mai frecvent întîlnită în cursul intoxicaţiilor şi a febrelor eruptive, în septicemii şi în infecţiile urinare, care complică o afecţiune urologică obstructivă. În stadiul evolutiv următor, cînd tabloul clinic şi biologic începe a se contura mai precis, din cauza apariţiei semnelor de insuficienţă tubulară renală cu alteraţii ale echilibrului hidro-salin însă fără hipertensiune arterială, diagnosticul histopatologic devine mult mai dificl. Această dificultate creşte şi mai mult atunci cînd apare insuficienţa renală globală şi complicaţiile variate determinate de ea.

În aceste circumstanţe, localizarea interstiţială a nefropatiei poate fi recunoscută numai atîta vreme cît există o remaniere importantă a parenchimului glomerular. Trebuie de subliniat de ase-

menea faptul că în faza avansată şi terminală a unei nefropatii interstiţiale, boala de bază se poate complica cu o inflamaţie bacteriană secundară cu simptomatologia tipică a unei pielonefrite, care singură chiar fiind, poate complica evoluţia unei nefrite interstiţiale şi îngreuia diagnosticul histologic.

Numai faptul că leziunile periglomerulare, tubulare şi vasculare sînt prezente aproape în exclusivitate în zonele cu modificări interstiţiale importante şi că gravitatea acestor modificări contrastează cu aspectul aparent normal al glomerulilor înconjuraţi de o capsulă îngroşată, fac posibilă diagnosticarea histologică a nefropatiei interstiţiale în stadiile mai avansate ale bolii.

Lipsa unui criteriu unic de clasificare şi de încadrare a nefropatiilor interstiţiale şi greutatea ce o prezintă în unele cazuri, chiar interpretarea histopatologică a leziunilor parenchimatoase renale, sînt elemente care determină ca să nu se cunoască cu exactitate frecvenţa exactă a acestor afecţiuni. Există numeroase încercări de clasificare a nefritelor interstiţiale. Majoritatea acestor clasificări nu reuşesc să detaşeze caracterele generale clinice, biologice şi histopatologice, care să reflecte localizarea anatomică a leziunilor şi să ajute pe clinician la stabilirea diagnosticului precis, întrucît modalităţile rinichiului de a răspunde la diferite agresiuni patologice sînt limitate şi necaracteristice pentru a se putea diferenţia un tablou morfologic definitoriu.

După aspectul anatomo-clinic şi etiopatogenic al procesului morbid ce are loc la nivelul interstiţiului, nefropatiile interstiţiale se divid în 3 mari subgrupe : a) *nefropatiile interstiţiale nesupurate*, b) *nefropatiile interstiţiale supurate* şi c) *nefropatiile interstiţiale granulomatoase*.

A. NEFRITELE INTERSTIŢIALE NESUPURATE

(Abacteriene)

1. NEFRITA INTERSTIŢIALĂ ACUTĂ

Nefrita interstiţială acută a cărei formă gravă a devenit astăzi extrem de rară, a fost descrisă pentru prima dată în 1860 de către Biermer, într-un caz neobişnuit de sever de scarlatină. Această ne-

fropatie însoţeşte unele infecţii cum ar fi scarlatina, difteria, febra puerperală, febra tifoidă, endocarditele, pneumonia etc., infecţiile de focar (granuloame dentare, amigdalite, piodermite etc.) intoxicaţiile exogene, hemolizele mari şi reacţiile postvaccinale. La baza apariţiei acestei nefropatii se află un mecanism imuno-alergic, în favoarea căruia pledează infiltratul local care, de cele mai multe ori, este limfoplasmocitar, cît şi eosinofilia sanguină prezentă frecvent în cursul bolii. Acest mecanism constituie factorul principal patogenetic în special în nefrita interstiţială acută din scarlatină, din reacţiile postvaccinale şi în cursul infecţiilor de focar. În nefritele interstiţiale cauzate de toxice exogene, proteine endogene şi de toxine microbiene, se pare că este vorba de un alt mecanism patogenetic. Astfel, Thoelen (121) crede că pătrunderea toxinelor microbiene prin efracţia peretelui capilar în interstiţiu ar putea determina, la acest nivel, procese inflamatorii şi scleroase importante.

Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sînt măriţi ca volum, cu o consistenţă crescută. Corticala prezintă puncte brune-roşiatice şi discrete hemoragii. Pe secţiune, corticala apare îngroşată şi cu striuri liniare hemoragice caracteristice (9). La examenul microscopic, se întîlneşte o importantă infiltraţie limfo-plasmocitară a interstiţiului (14) (80) (131), mai densă în jurul capilarelor interstiţiale, periglomerular şi peritubular. Uneori, se găsesc revărsate hemoragice şi mai ales, edem interstiţial. Formele cu exsudat interstiţial bogat (glaucom renal) evoluează rapid spre insuficienţă renală acută. Sistemul tubular poate prezenta degenerescenţă hialină şi granulară a epiteliului şi o descuamare a epiteliului tubular. Aspect de endarterită (tromboze, degenerescenţă hialină sau fibrinoidă) se observă la nivelul sistemului vascular renal. În formele obişnuite, procesul anatomic se vindecă prin restitutio ad integrum ; formele prelungite se complică cu hiperplazie conjunctivă şi scleroză interstiţială întinsă. Fig. 63, fig. 64.

Simptomatologie

Boala debutează acut, manifestîndu-se în formele severe, prin semne de insuficienţă renală acută : oligo-anurie, sindrom de retenţie azotată. Lipsesc hipertensiunea arterială şi edemele şi sînt

prezente proteinuria (în medie 1 g‰), hematuria, leucocituria, cilindruria. Tulburările de mai sus sînt determinate, în cea mai mare parte, de edemul interstiţial. Odată cu dispariţia lui, dispar şi ele. În formele uşoare, tabloul clinic este reprezentat numai prin proteinurie, hematurie, cilindrurie şi hipertensiune arterială pasageră. Din punct de vedere funcţional, se remarcă diminuarea funcţiei de concentrare a urinei şi modificări ale eliminării de PSP (fenolsulfonftaleină). Nu se observă tulburări în ceea ce priveşte rezerva alcalină şi eliminarea de creatinină (61).

Diagnostic

Important este mai întîi să se stabilească infecţia declanşantă. În caz de scarlatină, nefropatia interstiţială poate fi deosebită de o glomerulonefrită proliferativă endocapilară poststreptococică prin simptomatologia ei specifică şi precocitatea apariţiei. Astfel, în timp ce în glomerulonefrita postinfecţioasă difuză, primele simptome nu apar decît după 5—20 zile de la debutul exantemului, nefrita interstiţială se manifestă chiar de la început. Formele uşoare pot însă foarte bine fi confundate cu o glomerulonefrită în focare. În caz de îndoială, clarificările pot fi făcute de testele de clearance, care arată o diminuare paralelă a filtratului glomerular şi a fluxului plasmatic în nefrita interstiţială şi nu o scădere a fracţiei de filtrare, aşa cum este caracteristic în glomerulonefrita difuză şi nici prezenţa unor valori normale prezente în glomerulonefritele focale.

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia nefritei interstiţiale acute depinde de forma clinică de boală şi de factorul etiologic. În formele uşoare, şi în care acţiunea agentului etiologic este de scurtă durată (spontană sau terapeutică), evoluţia obişnuită este spre vindecare cu restitutio ad integrum anatomo-funcţională (34). În formele uşoare, în care acţiunea agentului etiologic se prelungeşte, boala se poate croniciza. În formele severe de boală, bolnavul poate sucomba prin insuficienţă renală acută, se poate vindeca prin restitutio ad integrum sau poate intra într-o fază de cronicizare. În ceea ce priveşte prognosticul, chiar şi în formele severe el este mai puţin sumbru ca înainte. De la introducerea în terapeutică a antibioticelor, nefrita interstiţială acută a devenit o

boală benignă (100). Viitorul bolnavului cu nefrită interstiţială acută depinde în primul rînd de forma clinică de boală şi de susceptibilitatea agentului etiologic la mijloacele terapeutice moderne.

Tratament

Tratamentul profilactic al nefritei interstiţiale acute constă din asanarea infecţiilor de focar, administrarea precoce a antibioticelor în caz de infecţii, prevenirea intoxicaţiilor exogene, precum şi corectarea adecvată şi rapidă a tuturor stărilor morbide în care au loc extinse tulburări ale proteinelor celulare. *Tratamentul etiologic* este foarte important şi constă din administrarea antibioticelor de elecţie în infecţiile declanşante ale suferinţei renale, în asanarea chirurgicală a focarelor de infecţie (după trecerea episodului acut), eliminarea sau neutralizarea substanţelor toxice endo şi exogene şi îngrijirea atentă a arsurilor, strivirilor, hemolizei pentru a se preveni sau vindeca nefropatiile asociate. *Tratamentul simptomatic* se reduce la aplicarea mijloacelor de epurare extra-renală, atunci cînd apar simptome clinice de insuficienţă renală acută.

2. NEFRITELE INTERSTIŢIALE VIROTICE ŞI RICKETTSIENE

Nefritele interstiţiale virotice şi rickettsiene apar de obicei în cursul unor epidemii şi se datoresc infecţiilor virotice şi rickettsiene cu caracter nefrotrop.

Etiologie

La început, s-a crezut că aceste afecţiuni ar fi cauzate de un virus cu un nefrotropism particular. Ulterior, s-a dovedit că ele pot fi determinate de mai multe virusuri (în funcţie de epidemie) şi chiar de rickettsii. Mai tîrziu, Michon şi colaboratorii (73) descriu şi forme de nefrită interstiţială acută cu etiologie virală însă cu apariţie sporadică. Frecvenţa formelor sporadice este destul de mare, deoarece, autorii de mai sus au găsit 6 cazuri de nefrită interstiţială acută cu etiologie sigur virală şi 5 cazuri cu etiologie probabil virală sau rickettsiană.

Anatomie patologică

La examenul macroscopic, rinichii apar măriți ca volum. Microscopic se remarcă o edematiere importantă și o infiltrație limfoplasmocitară a interstițiului renal (30).

Simptomatologie

Debutul bolii are caracter acut, manifestîndu-se cu febră, catar respirator, sindrom pseudogripal, oligurile marcată și hiperazotemie (3—4 g‰). Sedimentul renal este sărac (cîteva hematii, cilindri, leucocite), iar proteinuria moderată. Nu se remarcă edeme, hipertensiune arterială și modificări ale fundului de ochi. În cazurile severe, în sînge poate apare tabloul umoral al insuficienței renale acute. Viteza de sedimentare a hematiilor este moderat accelerată ; pozitivarea testelor de disproteinemie, leucopenia și anemia sînt alte semne întîlnite uneori în nefrita interstițială virotică și rickettsiană. În ceea ce privește funcțiile renale, se remarcă totdeauna o tulburare a capacității de concentrare a urinei, densitatea acesteia nedepășind valorile de 1022.

Evoluție și prognostic

Evoluția durează 7—14 zile, după care majoritatea semnelor de suferință renală dispar treptat. Uneori, se remarcă o diminuare a funcțiilor tubulare (de concentrare, de excreție) un timp mai îndelungat (6—12 luni). Vindecarea se face fără sechele și fără trecere către evoluție subacută sau cronică. Totuși, în mod excepțional, boala poate evolua spre cronicizare, atunci cînd episodul acut a fost neglijat din cauza lipsei unei simptomatologii clinice. Prognosticul este bun.

Forme clinice

Pe lîngă *forma azotemică* descrisă mai sus, mai există forme *hematurice, proteinurice, hipertensive, edematoase* etc., după prevalența unuia dintre simptomele clinice ale bolii. Se mai descriu, de asemenea, *forme ușoare* cînd boala se limitează la existența unei oligurii și a sindromului urinar și *forme severe*, în care simptomatologia bolii îmbracă tabloul grav al insuficienței renale acute.

Diagnosticul pozitiv

Precizarea diagnosticului de nefrită interstițială virotică sau rickettsiană se bazează pe asocierea caracterului epidemic (deși există și forme sporadice), pe tabloul clinic, biologic și urinar descris mai sus (de gravitate medie), pe decelarea agentului patogen viral sau rickettsian și mai ales pe examenul efectuat pe fragmente renale prelevate prin puncție-biopsie.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face cu celelalte forme de nefrită și îndeosebi cu glomerulonefritele difuze acute poststreptococice, care pot îmbrăca deseori aceeași simptomatologie clinică. Prezența streptococului hemolitic, titrul ASLO, hipocomplementemia și diminuarea fracției de filtrare, diferențiază glomerulonefrita poststreptococică de nefrita interstițială virală sau rickettsiană.

Tratament

Se deosebește un *tratament profilactic*, care constă din aplicarea tuturor mijloacelor de profilaxie în cursul izbucnirii unei epidemii și unul *curativ* în care se utilizează medicația antivirală sau anti-rickettsiană obișnuită și cea din insuficiența renală acută.

3. NEFRITA INTERSTIȚIALĂ PRIMITIV CRONICĂ
(Nefrita interstițială exsudativă Bell ; nefrita interstițială cronică d'emblée)

În afară de nefritele interstițiale cronice secundare formelor acute de boală, au mai fost izolate în cadrul patologiei interstițiului renal, nefrite interstițiale, care apar ca primitiv cronice. Oberling, care le-a descris prima dată în 1933, le denumește cu termenul de *nefrite interstițiale primitiv cronice*, iar Bell de *nefrite interstițiale exsudative* (15). Aceste nefropatii se caracterizează printr-o lezionare predominantă și primitivă a interstițiului fără participarea concomitentă a germenilor microbieni. Izolarea de către diferiți autori, în ultimii ani, a unei nefrite interstițiale de la început cronică, datorită abuzului de fenacetină și introducerea în clinică ca examen de rutină a puncției biopsie renale, au contribuit mult la studiul clinic, morfologic și evolutiv al acestei entități clinice destul de frecvent întîlnită în nefrologie.

Etiologie

Boala este determinată de o serie de factori care acționează treptat și prelungit asupra parenchimului renal producînd acest tip

de afecțiune nefrologică. Dintre factorii incriminați, cei mai frecvent întîlniți sînt : infecțiile prelungite și puțin importante (infecțiile de focar), intoxicațiile cu fluor, sulfamide, fenacetină etc., vaccinurile (nefrita postvaccinală Porges) și iradiația cronică (126).

Patogenie

Mecanismele patogenice depind de etiologie. Ele îmbracă caractere specifice în formele cu etiologie precisă cum ar fi guta, iradiația cronică, lupusul eritematos, mielomul multiplu, intoxicațiile exogene etc. În formele cu etiologie nesigură se pare că mecanismul patogenic ar fi similar celor din nefrita interstițială acută. Se mai admite de unii autori și intervenția unor mecanisme imuno-alergice (83), atestată histopatologic de existența unei infiltrații limfoplasmocitare în interstițiul renal și de o eosinofilie sanguină importantă. Deși leziunile histologice sînt predominant interstițiale, sistemul tubular este acela care este cel mai mult afectat din punct de vedere funcțional în urma lezionării importante a interstițiului renal. Glomerulii nu sînt afectați morfologic și funcțional decît în stadiile finale ale bolii.

Anatomie patologică

Macroscopic, rinichii sînt de obicei atrofici, mici, însă cu suprafața netedă deosebindu-se de cei din pielonefrite prin absența leziunilor bazinetale și caliceale și bilateralitate. Histopatologic, se remarcă leziuni care afectează predominant interstițiul determinînd două aspecte diferite : *infiltrație inflamatorie cu celule mononucleare* (mai ales limfoplasmocite) și *scleroză infiltrată de elemente rotunde*, care nu reprezintă altceva decît stadiul evolutiv al formei precedente. La suferințele interstițiului se adaugă și cele glomerulare (procese de scleroză extra-capsulară), tubulare (atrofie epitelială) și îngroșarea cu hialinizarea membranei bazale și a vaselor (sclerohialinoză), precum și procese de necroză fibrinoidă segmentară. Leziunile acestea sînt secundare (115), deoarece multe observații clinice și histopatologice descriu și forme pure de nefrită interstițială (84) (107). În stadiile finale ale bolii, identificarea afecțiunii inițiale este imposibil de făcut, din cauza aspectului de „rinichi mic atrofic" pe care-l realizează procesul patologic renal.

Simptomatologie

Simptomatologia bolii se caracterizează prin latența ei, fapt ce determină bolnavul să consulte medicul de-abia în stadiul avansat,

cînd deja, afecțiunea intră în faza de insuficiență renală. În cazurile în care este posibil de sesizat debutul bolii, acesta este greu de sesizat și precizat. În perioada de stare, tabloul clinic este foarte sărac și dominat de suferința tubulară (insuficiența tubulară disociată) care poate îmbrăca diferite aspecte : nefrită care pierde sare, osteopatie renală cu nefrocalcinoză și nefrolitiază, acidoză renală hipercloremică etc. Cel mai frecvent întîlnite sînt nefrita care pierde sare (116) și poliuria subizostenurică. Bolnavii mai prezintă anemie marcată și o coloratie brună-murdară datorită atît anemiei cît și oxidării pigmenților urinari reținuți în tegumente și poate și stimulării hormonului melanocitostimulant (44) și a hepatomegaliei (95). Sindromul urinar este reprezentat de proteinurie discretă, cilindrurie și leucociturie. Nu se pot pune în evidență celulele lui Sternheimer-Malbin, iar urocultura este de obicei negativă (62). Caracteristică este poliuria cu hipostenurie sau subizostenurie, care, în cursul insuficienței renale trece în poliurie cu izostenurie, apoi pseudonormalurie și ulterior, oligurie cu izostenurie.

Probele funcționale renale sînt mult alterate, deoarece din cauza debutului latent și a simptomatologiei clinice necaracteristice, bolnavii se prezintă la consultații, după ce au apărut deja fenomene de insuficiență renală. Testele funcționale arată alterarea precoce și importantă a *mecanismelor tubulare renale* în timp ce *mecanismele glomerulare* (filtrația glomerulară) rămîn normale sau prea puțin modificate (34).

Evoluție și prognostic

Nefrita interstițială cronică evoluează în trei stadii : *stadiul de latență, stadiul de suferință tubulară* și *stadiul de insuficiență renală globală*. Primele două stadii evoluează zeci de ani, permițînd bolnavului o existență cvasi noarmală. Odată ajuns în stadiul ultim, de insuficiență renală, evoluția este rapidă. În ceea ce privește prognosticul acestei afecțiuni, el este întotdeauna infaust, evoluția făcîndu-se inexorabil către scleroză renală, uremie și exitus.

Forme clinice

După *modul de debut al bolii* se deosebesc : *nefrite cronice interstițiale primare* și *nefrite interstițiale cronice secundare* (ele urmează unui episod acut cunoscut cum ar fi nefrita interstițială acută, nefrita interstițială virală, rickettsiană etc.). După *aspectul clinic* determinat de predominanța unui anumit mecanism tubular tulburat, se deosebesc : nefrite care pierd sare, nefrite care pierd apă, nefrite

care pierd potasiu (calciu, magneziu), acidoza renală hiperclo-remică etc.

Diagnostic

DIAGNOSTICUL POZITIV în stadiul de latență sau de debut poate fi pus numai pe baza unui examen întîmplător de urină. El trebuie confirmat prin puncție-biopsie renală. În faza de stare, el poate fi pus pe baza existenței tulburărilor tubulare caracteristice, a modificărilor urinare, hipostenuriei, anemiei și a testelor funcționale renale. În stadiul de insuficiență renală, diagnosticul de nefrită interstițială cronică poate fi pus numai pe baza anamnezei. *DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL* trebuie făcut în primul rînd cu glomerulonefrita cronică în stadiul de latență, care prezintă caracteristic prezența unei hematurii de efort și a unei glomerulonefrite acute în antecedente. În stadiul clinic, trebuie diferențiată o nefrită interstițială cronică de nefritele interstițiale bacteriene nespecifice (pielonefrita). În aceste din urmă boli, există o interesare bazinetală manifestată prin : dureri lombare, piurie, leucociturie, tulburări urologice și radiologice etc.

Tratament

Tratamentul profilactic constă din evitarea și tratarea tuturor cauzelor care ar putea facilita apariția nefritei interstițiale (unele substanțe cum ar fi fenacetina, nefritele interstițiale acute etc.). Tratamentul etiologic constă din îndepărtarea precoce și cît mai completă a factorilor ce-ar putea determina apariția sau perpetuarea bolii. În general, tratamentul curativ al nefritei interstițiale cronice este puțin eficace, deoarece majoritatea bolnavilor ajung la medic în faza de insuficiență renală cronică. Pentru motivele de mai sus, bolnavii cu această afecțiune profită mai mult de o terapeutică simptomatică, ce are de scop combaterea suferinței tubulare, a tulburărilor cauzate de insuficiența renală și a anemiei (85) (40).

4. NEFROPATIA INTERSTIȚIALĂ ENDEMICĂ DIN BALCANI

Este o entitate nosologică întîlnită recent în Bulgaria, Jugoslavia și România, caracterizată anatomo-patologic prin leziuni interstițiale cronice și clinic, printr-o nefropatie cronică azotemică, anhipertensivă, cu evoluție progresivă spre agravare și exitus. Geografic, afecțiunea se întîlnește într-un teritoriu limitat al Europei Centrale, în apropierea Dunării, în unghiul sud-vestic al României,

sud-vestic al Bulgariei și o zonă centrală în partea estică a Jugoslaviei (50) (33) (18).

Afecțiunea se întîlnește în mod egal la ambele sexe și frecvența maximă în ceea ce privește vîrsta, oscilează între extremele de 30—60 ani. Deși boala nu se întîlnește sub vîrsta de 20 ani, totuși unii autori au notat prezența ei și la copiii între 1—4 ani (18).

Boala are caracter endemic și pînă în prezent, etiopatogenia ei nu a fost complet clarificată. *Ipoteza unui agent infecțios* microbian, viral sau rickettsian, nu a putut fi confirmată, deoarece boala nu afectează copiii și adolescenții ; în imediata apropiere a regiunilor afectate există zone indemne și în sîngele și urina bolnavilor și a animalelor domestice, nu se găsesc asemenea germeni. Nu a putut fi demonstrată nici *ipoteza unui factor carențial* și nici *ipoteza unei iradiații cronice*, deoarece nu s-a putut demonstra în regiunile respective o activitate beta și gama crescută a solului, apei și alimentelor. Cea mai plauzibilă pare a fi *ipoteza care susține existența unei intoxicații cronice* în etiologia bolii. Numeroase studii care au abordat această problemă n-au putut însă ajunge la concluzii definitive. Se pare că nu ar fi vorba de un toxic, ci de o combinație de două sau mai multe toxice și de participarea unor factori favorizanți necunoscuți (90) (60).

Se poate conchide că etiologia bolii nu este precizată, însă incidența familială crescută nu pare a fi determinată genetic, ci de coabitarea în aceleași condiții de mediu. Astfel, indivizii care în copilărie au părăsit satul natal, nu se îmbolnăvesc, în timp ce frații și surorile care rămîn pe loc se îmbolnăvesc mai frecvent. Se mai citează cazuri de îmbolnăviri printre indivizii, care s-au stabilit ulterior în regiunea endemică.

Anatomie patologică

Rinichii sînt reduși ca volum, cu suprafața netedă sau granulată, cu capsula aderentă de corticală. Se observă de asemenea o atrofiere importantă a corticalei, însă lipsesc necroza papilară și leziunile cicatriciale pielocaliceale. Existența foarte frecventă a tumorilor (carcinoame, papiloame) la nivelul bazinetului, ureterelor și vezicii au determinat pe unii autori să considere această afecțiune ca o tubulopatie toxică produsă de intoxicația cu metale grele sau radioactive (118) (33) (102). La examenul microscopic apare caracterul difuz al procesului patologic. În stadiul incipient, se remarcă leziuni epiteliale tubulare distrofice, îngroșări ale membranei bazale glomerulare și tubulare și fibroză interstițială. În stadiile mai avansate, apare cu claritate o atrofie tubulară importantă însoțită de scleroză

interstiţială difuză cu sau fără infiltraţie limfoplasmocitară şi hialinizări glomerulare. De multe ori aceste leziuni pot fi confundate cu cele existente în pielonefrite sau în glomerulonefritele cronice.

Simptomatologie

Afecţiunea debutează insidios, manifestîndu-se cu slăbire în greutate, astenie, cefalee, anorexie, dureri lombare, oligurie. În această fază a bolii, în urină apare o proteinurie nesemnificativă. După o perioadă latentă de 1—2 ani şi mai mult, la simptomele anterioare se adaugă o cefalee intensă, vertije şi paloare tipică renală. Caracterul surd al durerilor din faza de debut este de multe ori înlocuit cu dureri vii şi colicative (90). La mulţi bolnavi se mai poate observa hematurie macroscopică cu caracter intermitent.

În perioada de stare a bolii, durerile lombare devin mai puternice şi persistente. La simptomele descrise mai sus se mai adaugă : constipaţia, durerile abdominale şi articulare. Pentru afecţiune este caracteristică absenţa febrei, edemelor şi hipertensiunii arteriale.

Odată cu instalarea insuficienţei renale, încep să apară şi semnele caracteristice ei. Examenul de urină arată o urină acidă, o proteinurie ce nu depăşeşte 1 g‰, o hematurie (în 75% din cazuri) şi mai rar, o leucociturie. În 40% din cazuri, uroculturile sînt pozitive punînd în evidenţă b. coli, enterococ sau proteus. Diureza poate fi normală, crescută sau moderat redusă. În faza de retenţie azotată, cei mai mulţi dintre bolnavi prezintă izostenurie, iar un număr mai redus hipostenurie. Sînt alterate funcţiile de concentraţie şi de diluţie ale rinichiului. Sînt moderat alterate clearance-ul ureei, clearance-ul creatininei endogene şi clearance-ul PAH-ului. Valorile ureei sanguine cresc progresiv şi într-un timp relativ scurt (1—2 ani) bolnavii mor prin uremie de 3—5 g‰. În această perioadă pot fi întîlnite creşteri mari ale creatininemiei (peste 10 mg%) şi xantoproteinele serice ating concentraţii foarte mari (150—240 unităţi). Se remarcă anemie severă, constantă şi precoce.

Explorarea funcţională renală demonstrează că în faza incipientă a bolii este predominantă tulburarea funcţiei tubulare; în timp, funcţia glomerulară nu este modificată decît mult mai tîrziu. În această privinţă există o concordanţă perfectă între leziunile morfologice şi datele funcţionale renale. Examenul radiologic arată, în fazele avansate ale bolii, o micşorare a umbrelor renale. În această afecţiune, atrofia renală este un semn constant. Nu apar modificări caracteristice ale segmentului pielocaliceal, iar concentraţia substanţei se pare că depinde foarte mult de gradul insuficienţei renale cronice. Nu aduc elemente semiologice deosebite nefrograma izotopică, arteriografia renală şi scintigrafia renală.

Diagnostic

Tabloul anatomic, clinic şi funcţional menţionat şi existenţa unei endemii sugerează diagnosticul de nefropatie interstiţială endemică. Un semn important pentru sugerarea acestui diagnostic este şi prezenţa constantă şi severitatea anemiei. În absenţa datelor cu privire la domiciliul teritorial al bolnavilor şi caracterul familial al afecţiunii, nu se poate diferenţia o nefropatie endemică de nefropatiile glomerulare şi interstiţiale cronice. De glomerulonefritele cronice le diferenţiază absenţa antecedentelor patologice renale, a hipertensiunii şi a edemelor, proteinuria moderată şi sedimentul urinar sărac, De pielonefritele cronice le diferenţiază absenţa frecventă a infecţiei urinare şi evoluţia rapidă spre insuficienţa renală cronică. Principalul element de diferenţiere de nefropatiile ereditare este absenţa unei determinări genetice şi apariţia la vîrste mai înaintate a acestei boli. În fine, apartenenţa teritorială la o zonă endemică şi caracterul familial al afecţiunii, o diferenţiază de nefropatiile interstiţiale cronice primitive.

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia se face inexorabil spre insuficienţă renală decompensată şi exitus. Progresiunea bolii este continuă şi nu se cunosc cazuri cînd ea să fi depăşit 2 ani. În 8,2% din cazuri, anamneza face probabilă o evoluţie de 5 ani sau mai mult. Nu se cunosc forme reversibile de boală ; prognosticul este întotdeauna infaust.

Tratament

Nefropatia interstiţială endemică nu beneficiază decît doar de tratamentul simptomatic al insuficienţei renale cronice şi a eventualelor complicaţii pielonefritice. Nu se vor administra bolnavilor pentru combaterea infecţiilor urinare supra-adăugate, terramicină sau penicilină deoarece se constată o creştere a azotemiei. Descoperirea unor neoplazii la nivelul căilor urinare, impune o rezolvare chirurgicală, numai dacă starea funcţională renală permite o atare intervenţie.

B. NEFRITELE INTERSTIȚIALE SUPURATE

(Nefritele interstițiale nespecifice : pielonefritele)

Sub termenul de nefrite interstițiale supurate sau pielonefrite se înțelege un grup de afecțiuni renale nespecifice, care afectează țesutul interstițial al rinichiului și uneori bazinetul. Etiopatogenia, simptomatologia clinică, evoluția și prognosticul acestor afecțiuni nu sînt unitare și singurul lor punct de unire este doar afectarea primară și predominantă a țesutului interstițial de către diverși germeni microbieni. Afecțiunile cuprinse în acest subgrup de nefropatii sînt frecvent întîlnite în patologia umană fiind răspunzătoare de producerea celor mai multe dintre insuficiențele renale înregistrate de către diferite statistici (70) (21) (58) (192).

Mai există controverse și astăzi între așa-zisele infecții urinare limitate la căile urinare propriu-zise și interesarea inflamatorie a interstițiului renal. Se pare că nu există pielite izolate decît atunci cînd este vorba de pielitele hemoragice. În toate cazurile cînd infecția urinară a ajuns la nivelul ureterelor și al bazinetului, este practic aproape imposibil ca parenchimul renal să rămînă indemn și să nu se complice cu o pielonefrită. Acceptarea a priori a unei infecții a interstițiului ca potențial posibilă are mare importanță practică, deoarece îndepărtează din mintea medicului senzația de securitate înșelătoare pe care o poate da această delimitare arbitrară și-i permite luarea celor mai adecvate și precoce măsuri de prevenire a unor complicații renale grave. Trebuie de subliniat totuși, că din numărul mare de infecții urinare sînt numeroase cazuri, cînd localizarea procesului infecțios rămîne cantonată la căile de excreție ale rinichiului, fără a interesa celelalte structuri renale. Prin posibilitățile lor de a leziona rinichiul, infecțiile urinare trebuie să stea întotdeauna în atenția nefrologului spre a se lua din timp toate măsurile contra extinderii procesului morbid la întreg aparatul urinar.

Frecvența infecției urinare nespecifice este considerabilă și anchetele epidemiologice o întîlnesc la 1% dintre fetițele de vîrstă școlară, la 4% dintre femeile adulte și la 15% din femeile trecute de 65 ani (6) (7). Dacă se presupune că această bacteriurie poate dispare spontan în 25% din cazuri și că același număr de femei pot fi la rîndul lor infectate, rezultă că incidența infecției urinare este mai mare, adică 10—20% dintre femei au avut în cursul vieții lor o infecție a aparatului renal. După cum afirmă Arvis și Fries (6), infecția urinară este una dintre cele mai frecvente infecții umane. În ceea ce privește diagnosticul de infecție urinară, acesta nu poate

fi făcut decît pe baza unui *examen bacteriologic*. Pentru ca un asemenea examen să fie corect, el trebuie efectuat în condiții în care să se *evite orice contaminare* (în caz contrar, rezultatele sînt false). Este necesară, de asemenea, *evaluarea cantitativă a germenilor eliminați* în urină prin numărarea lor și *determinarea sensibilității lor* la diferite antibiotice. *Localizarea și gradul de extensie* a unei infecții urinare nu este ușoară. Argumentele clinice, biologice și radiografice trebuiesc totdeauna coroborate și interpretate atît în cazul unei simptomatologii evidente (pentru a cunoaște extensia topografică), cît și în cazul unei bacteriurii asimptomatice.

În afară de *cauze exogene*, foarte rar întîlnite, majoritatea infecțiilor urinare au o *origine endogenă* : reînsămînțare urinară, surse genitale, digestive etc. Mai pot fi de asemenea determinate de infecții ale amigdalelor, ale oro-faringelui și focare dentare. Căile de migrare sînt (7) : *urinare* (căile ascendente, refluxul vezico-ureteral), *sanguine* (însă metastaza bacteriană nu se dezvoltă decît pe țesuturi renale traumatizate sau atunci cînd căile urinare sînt obstruate), *limfatice* (nu există probe care să ateste o asemenea migrare a infecției). Unul din riscurile esențiale ale infecției urinare este lezionarea parenchimului renal, adică constituirea unei pielonefrite.

În patologia renală, infecțiile urinare n-au importanță numai prin ele însele, ci și prin complicațiile frecvente și cu urmări grave pe care ele le determină la nivelul parenchimului renal. Majoritatea pielonefritelor acute și cronice sînt urmarea unor infecții urinare nedepistate la timp sau netratate adecvat. În general, apariția unei pielonefrite după o infecție urinară este mult facilitată și de starea anatomică și morbidă a tractusului digestiv.

În subgrupul nefropatiilor interstițiale supurate intră : *nefritele interstițiale acute în focare*, *nefritele interstițiale bacteriene nespecifice* și *pielonefritele*.

1. NEFRITA INTERSTIȚIALĂ ACUTĂ ÎN FOCAR (SUPURATĂ)

Sub această denumire se înțelege un grup de afecțiuni supurative netuberculoase cu excepția pielitelor și a pielonefritelor și inflamațiilor perinefretice, care sînt totdeauna secundare supurațiilor corticale renale. Se disting următoarele forme anatomo-clinice :

a) *ABCESELE RENALE MICI ȘI MULTIPLE* pot fi localizate la unul sau ambii rinichi și sînt determinate pe cale hematogenă, mai ales în cursul septicemiilor stafilococice. În țesutul interstițial, se observă prezența unui infiltrat inflamator cu intensă hiperemie, care poate merge pînă la rupturi capilare cu sufuziuni sanguine și

dopuri leucocitare în lumenul capilarelor. Simptomatologia acestor afecţiuni este destul de săracă şi mascată de boala primitivă (septicemie). Prognosticul este rezervat. Tratamentul constă din administrare de antibiotice în cantităţi mari, după testarea sensibilităţii germenilor.

b) *ABCESELE ANTRACOIDE* sînt formaţiuni supurative voluminoase, de obicei unilaterale şi cu sediul de predilecţie la nivelul polului renal. Apar ca infecţii metastatice după un furuncul, antrax sau celulite ale pielii şi ca urmare a propagării infecţiei cu stafilococ, gonococ, şi streptococ prin ţesutul perirenal. Şi în această afecţiune, simptomatologia clinică nu este bogată, ea asemănîndu-se cu aceea a tuturor supuraţiilor acute.

c) *ABCESELE PERIRENALE* sînt procese supurative delimitate de o membrană piogenă neregulată şi anfractuoasă, care formează unul sau mai multe buzunare, unele profunde, ce vin în contact cu rinichiul şi altele superficiale comunicînd între ele, din cauza propagării microbilor către ţesutul perirenal şi loja renală pe cale limfatică, hematogenă, prin contiguitate sau prin perforarea unui abces cortical renal. Simptomatologia clinică este asemănătoare oricărui proces supurativ acut. Local, în regiunea lombară se observă bombare, edem şi durere spontană sau la presiune. Tratamentul constă din administrare de antibiotice şi intervenţie chirurgicală.

2. NEFRITELE INTERSTIŢIALE ACUTE (INFECŢIOASE)

Sub terminologia de nefrite interstiţiale infecţioase acute se înţelege o grupare de nefropatii interstiţiale acute ce însoţesc o serie de infecţii microbiene şi virotice în cursul apogeului evoluţiei lor.

De obicei, prognosticul acestor nefropatii depinde de boala primară, în afară de cazurile în care, afecţiunea renală nu se însoţeşte de o insuficienţă renală acută. Aceasta survine la indivizii la care, pe lîngă suferinţele interstiţiului se asociază şi leziuni de necroză tubulară acută ischemică sau toxico-ischemică.

Dintre infecţiile care determină apariţia unei nefrite interstiţiale infecţioase acute, se citează *în primul rînd scarlatina*. Spre deosebire de glomerulonefrita poststreptococică ce apare în a 2—3-a săptămînă de boală, scarlatina mai produce o nefropatie interstiţială acută, ce apare în prima săptămînă de boală. Ea se manifestă printr-o proteinurie tranzitorie, oligurie, insuficienţă renală acută, sediment urinar sărac şi o creştere progresivă a azotemiei. Nefrita interstiţială din scarlatină este considerată drept exemplu de nefropatie interstiţială hematogenă. Modificările morfologice de la nivelul rinichiului sînt asemănătoare cu cele ce apar în alte boli infecţioase : infiltraţie difuză cu celule limfoplasmocitare şi leziuni tubulare degenerative de intensitate variabilă. Leziuni interstiţiale focale şi difuze, însoţite de necroză tubulară pot apare şi în alte boli infecţioase, cum ar fi *difteria* şi mai ales, *febra tifoidă şi paratifoidă*. În aceste din urmă două afecţiuni, în afară de apariţia unei pielite acute şi a unei pielonefrite focale, se constată prezenţa unei bacteriurii importante şi constante. Tot în aceste afecţiuni, pot apărea concomitent şi insuficienţe renale acute în urma tulburărilor hidro-electrolitice grave (greţuri, vărsături, diaree) şi a stării toxice ce determină tubulopatia acută. În *bruceloză* (nefropatie ce face parte din subgrupul nefropatiilor interstiţiale granulomatoase), mai ales în perioada de stare, se produce o lezionare a interstiţiului însoţită de modificări histologice glomerulare şi tubulare capabile a determina o insuficienţă renală acută. În *tuberculoza extra-renală* se întîlneşte deseori o nefropatie interstiţială acută ce apare ca o manifestare a alergiei tuberculoase. Se pare că tot prin patogenie toxico-alergică se pot explica şi leziunile interstiţiale renale ce apar în cursul tratamentului cu tuberculostatice. Deşi în *nefropatia din leptospiroze*, gravitatea leziunilor renale care determină apariţia insuficienţei renale acute se află la nivelul tubilor renali, totuşi la geneza acestui tablou clinic grav ia parte şi interstiţiul. Nefropatii interstiţiale acute mai pot fi întîlnite în unele *infecţii cu rickettsioze* sau *neorickettsioze*. Asemenea complicaţii au rol negativ asupra evoluţiei şi prognosticului bolii de bază. *Luesul dobîndit* şi *cel congenital* pot determina leziuni interstiţiale acute printr-un mecanism direct (spirochete prezente în rinichi) sau indirect (tip alergic sau toxico-alergic), ca răspuns la alergia microbiană sau la o reacţie Herxheimer (Costică). Nefropatia interstiţială infecţioasă acută cu simptomatologia clinică cea mai gravă şi cu prognostic de obicei infaust este determinată de *septicemii*. În aceste forme de nefropatii, leziunile histopatologice se caracterizează printr-o infiltraţie inflamatorie interstiţială în focare (mai rar difuză) ce interesează zona corticală, medulară şi juxtamedulară renală. Deoarece, de cele mai mult ori, leziunile tubulare sînt prezente, tabloul clinic pe care-l realizează boala, este acela al rinichiului de şoc. În raport de intensitatea şi întinderea leziunilor interstiţiale şi a celor tubulare asociate, se realizează sau nu tabloul clinico-umoral al insuficienţei renale acute.

În *septicemiile cu stafilococi sau cu fungi* se remarcă, la nivelul rinichiului, în afară de limfocite şi monocite şi prezenţa unui mare număr de polinucleare. Edemul şi infiltraţia interstiţială însoţită de distrugerea concomitentă a tubilor şi a glomerulilor pro-

duc grade variate de insuficienţă renală acută. Cînd polinuclearele predomină, se produce apariţia unor abcese mici sau voluminoase, ce conţin numeroşi microbi şi care sînt separate între ele prin zone de parenchim renal de aspect normal sau care prezintă edem şi diferite grade de infiltraţie interstiţială difuză. În *cursul bolilor infecţioase virotice,* lezionarea interstiţiului şi apariţia unei nefropatii este aproape la fel de frecventă ca şi atingerea în cursul acestor afecţiuni, a glomerulului. Astfel, în *cursul gripei* pot apare suferinţe renale, în general benigne, umbrite de simptomatologia afecţiunii de bază, care să manifestă clinic prin leucociturie sterilă, proteinurie moderată, scăderea puterii de concentrare şi excreţia crescută de mucus. Sînt cazuri cînd nefropatia din gripă are o evoluţie gravă din cauza apariţiei unei insuficienţe renale acute. Nu rareori şi în *hepatita epidemică* se pot întîlni suferinţe renale, mai ales în perioada de stare a bolii, caracterizate prin infiltraţii limfoplasmocitare şi edem al interstiţiului. Ele evoluează cu un tablou clinic necaracteristic şi cu un prognostic bun, atîta vreme cît nu se complică şi cu leziuni tubulare (tubulonefroza cholemică). Mai pot fi citate nefropatii interstiţiale acute şi în alte boli virotice (variolă, parotidită epidemică, rujeolă, mononucleoză infecţioasă etc.), precum şi în formele grave de vaccină la om şi în unele nefropatii existente la animale, cum ar fi hepatonefrita subacută a lui Aleutian.

3. PIELONEFRITELE

Prin termenul de pielonefrită se înţelege o atingere inflamatorie a ţesutului interstiţial renal determinată de o infecţie microbiană care a afectat bazinetul şi calicele. După cum se ştie, pielonefritele aparţin grupului mare de nefropatii interstiţiale caracterizate prin existenţa unor focare inflamatorii în interstiţiul renal determinate de colecţii de polinucleare şi celule plasmocitare. Aceste lezionări îmbracă un carcater focal în care zone sănătoase sau remaniate alternează cu aceste focare inflamatorii interstiţiale renale. În zonele remaniate se observă deseori glomeruli alteraţi, cu o capsulă Bowman îngroşată şi o fibroză concentrică ce duce la distrucţie glomerulară. De asemenea, se remarcă o dilatare a tubilor cu prezenţa concomitentă în lumenul lor a cilindrilor coloizi, precum şi unele leziuni vasculare cu endarterită.

Trebuie de reamintit că nu toate nefritele intersiţiale sînt pielonefrite, deoarece nefrita interstiţială poate tot aşa de bine să apară după unele intoxicaţii medicamentoase cronice (fenacetina) sau în în cursul unor tulburări metabolice (hipercalcemie, hipokaliemie, gută etc.), precum şi acut (după supradozare cu colistină). Pentru

diagnosticul de pielonefrită este necesară existenţa unei infecţii microbiene a coloanei de urină, germenii urcînd retrograd sistemul bazinet-calice-papile pentru a pătrunde în tubi şi prin efracţie, în ţesutul interstiţial medular. După cum afirmă Fries (38), această definiţie riguroasă este necesară pentru a evita confuziile asupra termenului general de pielonefrită. Dealtfel, pentru şcoala medicală anglo-saxonă, pielonefrita a fost multă vreme sinonimă cu nefrita interstiţială. Cînd se putea proba existenţa infecţiei urinare, aceşti autori întrebuinţau termenul de *pielonefrită activă,* cînd aceasta era infirmată, pe acela de *pielonefrită inactivă.* Reiese din cele de mai sus că termenul de pielonefrită ingloba toate nefritele interstiţiale. Această confuzie de terminologie explică marile diferenţe statistice, ce apar atunci cînd se evaluează prezenţa pielonefritelor în cadrul general a lezionărilor renale, pentru că acestea oscilează între extremele de 10—80%. Totuşi, dacă se face corecţia cuvenită, reiese că actualmente 30% dintre indivizii care mor prin insuficienţă renală cronică prezintă leziuni de nefrită interstiţială, din care peste jumătate pot fi încadraţi în grupul pielonefritelor. Fig. 65, fig. 66.

După evoluţie, pielonefritele pot fi *acute* şi *cronice,* iar după modul de pătrundere a germenului la nivelul ţesutului interstiţial, în *pielonefrite de tip ascendent sau obstructiv* (cînd boala este precedată de o infecţie a căilor urinare) sau *de tip hematogen* (neobstructiv) cînd această cauză nu poate fi dovedită. În grupul pielonefritelor se află, de obicei, încadrată şi *necroza papilară.*

a) Pielonefrita acută

Pielonefrita acută este o afecţiune comună, mai frecvent întîlnită la femei decît la bărbaţi, care se caracterizează printr-o inflamaţie a interstiţiului renal cauzată de o infecţie primară a bazinetelor şi calicelor rinichiului. Afecţiunea se prezintă ca o inflamaţie primitivă sau secundară uro şi nefropatiilor sau infecţiilor la distanţă de aparatul urinar.

ETIOLOGIE. Sursa de contaminare cu germeni patogeni (colibacili, stafilococi, enterococi, piocianic, pseudomonas, klebsiella etc.) rareori este *exogenă* (manipulare nesterilă în cursul cateterismelor vezicale sau ureterale) şi mai frecvent, *endogenă.* În ceea ce priveşte *sursa endogenă,* există următoarele posibilităţi de contaminare cu germeni capabili a produce o pielonefrită acută sau cronică (7) :

1° *Germenii originari din oro-farinx* şi mai ales dinţii şi amigdalele pot metastazia în rinichi sau prostată pentru a provoca acolo o infecţie adesea severă. Se ştie dealtfel, că unele cistite cu repetiţie pot fi vindecate prin amigdalectomie, deşi pînă în prezent, nu

a putut fi dovedită experimental vreo relație directă între infecția urinară și inflamațiile rinofarinxului. 2° *Aparatul urinar* se poate și el reînsămînța cu germeni patogeni de la un focar infecțios cum ar fi : pionefroza, pielonefrita cronică (în acest din urmă caz este mai greu de demonstrat eventuala reînsămînțare), de la un ureter restant după nefrectomie, de la un diverticul vezical cu urină restantă greu de sterilizat, de la o litiază renală suprainfectată, după o uretrită cronică stenozantă, infecția glandelor anexe etc. La femeie, s-a descris chiar un sindrom uretral, care ar fi în legătură cu o infecție permanentă sau recidivantă a 1/3 inferioare a uretrei. 3° *Aparatul genital masculin și feminin* poate constitui surse importante de contaminare cu germeni a aparatului renal cauzînd apariția unei pielonefrite. În acest sens, trebuie de subliniat rolul important jucat de *prostatitele cronice*. Ele pot declanșa o pielonefrită în mod spontan sau după un simplu tușeu rectal sau masaj prostatic. *Cervicitele cronice, vaginitele, bartolinitele* și *infecțiile colului uterin* sînt la femeie, surse posibile pentru o infecție urinară. De asemenea, *vestibulul vulvar și perineul* pot constitui rezervor de germeni și surse de recidive. Studii recente arată că flora microbiană vestibulară, labială și perineală ar fi în permanență diferită, sau în mod tranzitoriu, la femeile cu cistite repetate. Flora identificată la nivelul acestor regiuni (prin metoda sero-tipajului), de obicei enterobacterii, se găsește în urina vezicală în caz de cistită, mai tîrziu, chiar dacă în acel moment ea a dispărut din regiunea perineală sau vestibulară. În dezvoltarea patogenă a florei de la acest nivel, un rol important îl joacă pH-ul local și urinar, modificările hormonale și starea de igienă locală. Chiar și *raporturile sexuale* pot constitui un factor declanșant al infecției urinare prin aport de germeni la nivelul vaginului, vestibulului și meatului urinar sau prin iritația locală pe care o provoacă și care transformă flora saprofită obișnuită într-una patogenă. 4° *Intestinul și în special colonul* pot fi considerate ca o sursă importantă de germeni pentru declanșarea unei pielonefrite, dat fiind relațiile de vecinătate care există între aceștia și rinichi. Se cunoaște de multă vreme că unele cistite acute sînt precedate de pusee diareice și că o sigmoidită diverticulară poate sfîrși prin a fistuliza în vezică provocînd un debaclu piuric și o pneumaturie. Originea colică a colibacililor nu poate fi admisă fără rezerve la nivelul căilor urinare, atîta timp cît nu există semne patente de suferință colică (sigmoidită cu sau fără diverticul, modificarea florei intestinale în fecale etc.). Prin marcarea colibacililor s-a putut demonstra că aceștia pot ajunge din colon pînă la vezica urinară. Ce cale iau microbii spre a ajunge din colon în vezică ? În mod logic, răspunsul ar fi : pe cale limfatică sau prin contiguitate. Cercetări mai recente arată că această

infecție se poate face cel mai lesne pe cale cutaneo-mucoasă : rectum-anus-perineu-vulvă-uretră (Stamey). Acest lucru este mai frecvent la femeie, unde proximitatea dintre anus și vezică este foarte strînsă. Flora identificată la nivelul rectului și anusului poate fi întîlnită, în cursul unei infecții urinare, mai întîi la nivelul vestibulului și ulterior în urina vezicală. Deși nu a fost demonstrată existența unui ciclu entero-renal, totuși este foarte probabil că numeroasele recidive de cistită să fie de origine intestinală prin traiectul amintit mai sus.

CĂILE DE INFECȚIE sînt din punct de vedere teoretic în număr de 4 : *urinară, hematogenă, limfatică* și *prin extensie directă* (34). *Calea urinară sau ascendentă* permite germenilor microbieni să contamineze rinichiul prin ascensiunea directă a coloanei de lichid în lumenul ureteral. Weyrausch și Basset (127) demonstrează totuși că germenii mobili pot urca numai o coloană stagnantă sau împotriva unui flux mai mic de 25 ml pe oră. Potrivit concluziilor acestor autori, un rol important în propagarea infecției l-ar avea obstrucția urinară și staza respectivă. Calea directă intraluminală are rol important în cazurile de reflux vezico-ureteral și de tulburări de inervație vezico-ureterală, indiferent dacă apar sau nu fenomene obstructive (46). Deși majoritatea autorilor admit rolul important al *refluxului vezico-ureteral* în geneza și întreținerea unei pielonefrite, totuși mai există unele controverse. În ceea ce privește refluxul vezico-ureteral, trebuie făcute unele sublinieri. Mai întîi, trebuie de diferențiat refluxul de la copil cu cel de la adult și apoi, deosebirea dintre refluxul vezico-ureteral primitiv, izolat, care este de cele mai dese ori un diagnostic prin excluzie, de refluxul întovărășit de o obstrucție cervicală sau uretrală (tratamentul acestora ducînd la vindecarea refluxului). S-a demonstrat apoi că refluxul urinelor infectate este generator de pielonefrite, persistența lui întreținînd și agravînd leziunile renale. De altfel, se observă foarte frecvent la copil că odată cu vîrsta sau cu administrarea unui tratament antiinfecțios prelungit, refluxul dispare. Se pare că refluxul urinelor neinfectate și absența leziunilor obstructive nu este nociv (atîta timp cît urinele rămîn sterile) (12) (119). *Calea uretrală* a infecției este foarte des incriminată în patogeneza pielonefritelor : secvența unei cistite care precede cu cîteva ore tabloul clasic al unei pielonefrite acute este bine cunoscut, ca și apariția acestei afecțiuni după o explorare urologică pe cale joasă. Femeile gravide, care prezintă o infecție urinară înaintea sarcinei și care sînt tratate preventiv, nu fac pielonefrită, în timp ce peste 50% din cele netratate prezintă în cursul gestației unul sau mai multe accidente de tip pielonefritic (112). În peste 80%, infecția urinară atinge sexul feminin și aici, incidența pielone-

fritei este mare. Se pare că frecvența deosebită a pielonefritei la femeie s-ar datora scurtării uretrei, care în ultimul centimetru cultivă numeroși germeni patogeni (7). La femeie și la fetițe, posibilitatea infecției urinare repetate după contaminare de origine vaginală sau ano-rectală nu a fost recunoscută decît de puțin timp. S-a arătat chiar și posibilitatea unui reflux lichid vagino-uretro-vezical. Studiul micțiunii la femeie prin metoda cineradiologică a arătat că urina situată în cele 2/3 proximale ale uretrei refluează în vezică atunci cînd se întrerupe micțiunea și poate și la sfîrșitul ei. La om se cunoaște posibilitatea infecției urinare, vezicală și (sau) prostatică plecîndu-se de la o uretrită (8). De altfel, se știe că o prostatită cronică poate infecta periodic căile urinare. La bătrîni, infecția se dezvoltă deasupra obstacolului urinar, mai ales atunci cînd există concomitent și un reflux vezico-ureteral asociat. *Calea sanguină (hematogenă)* poate fi incriminată în propagarea infecției la nivelul parenchimului renal, dacă se admite același mecanism și în cazul pielonefritelor ca și în antraxul și tuberculoza renală, precum și în antraxul prostatei. Volumul mare de sînge care traversează rinichiul ar permite o asemenea explicație, dacă nu s-ar ști că în condiții normale, bacteriile sînt distruse de sînge. Infecția se poate realiza numai dacă există condiții propice : tumoră, calculi, obstrucția căii urinare. De altfel, experimental s-a demonstrat că injectarea intravenoasă sau intraarterială de germeni patogeni nu produce infecție urinară decît dacă rinichiul a fost traumatizat sau dacă există o obstrucție a căilor urinare sau la nivelul însăși a rinichiului, a ureterului sau chiar a uretrei. *Calea limfatică* susținută încă de Franck (1910) este o cale anatomic posibilă, însă importanța ei clinică n-a fost pînă acum perfect demonstrată, deși există numeroase probe experimentale privitoare la importanța ei în propagarea infecției urinare. Pentru acceptarea acestei supoziții ar trebui să existe un flux retrograd al limfei, deoarece limfaticele vezicale și ureterale inferioare drenează către ganglionii iliaci interni și pelvieni, iar cele superioare către ganglionii periaortici. De aceea este mai plauzibilă presupunerea că infecția plecînd de la colul uterin, ar ajunge prin limfaticele periureterale pînă la rinichi. Colibacilii intestinali marcați sau serotipați și reîntîlniți în urină unde ei sînt patogeni, pot urma o cale limfogenă, însă, în această privință, nu există nici o dovadă experimentală. În fine, *calea prin extensie directă* susținută de Renyi Vamos (99) se bazează pe date anatomice. Potrivit acestei ipoteze, procesul inflamator s-ar propaga din aproape în aproape, datorită existenței unui strat de țesut lax de la vezică la interstițiul renal.

FACTORII FAVORIZANȚI care determină localizarea și proliferarea locală a germenilor microbieni la nivelul parenchimului renal sînt foarte importanți. Pentru ca să apară o infecție renală este necesară intervenția unor factori favorizanți, care să determine atît localizarea cît și proliferarea locală a procesului inflamator microbian. După Dimitriu și Beroniade, aceștia pot fi schematizați astfel : 1) *factori care produc o stază urinară,* 2) *factori care scad rezistența locală a rinichiului la infecții,* 3) *factori care scad rezistența generală a organismului* și 4) *factori care transformă urina într-un mediu de cultură mai bun.*

Rolul stazei urinare în producerea pielonefritelor este de multă vreme cunoscut și numeroase experiențe și studii clinice au demonstrat cu claritate acest fapt (25) (86) (87) (43) (45) (75). De altfel, este cunoscută frecvența mai mare a pielonefritei în unele afecțiuni urologice obstructive și în unele afecțiuni renale cîștigate (existența unor cicatrici intrarenale), precum și a unor formații congenitale. De multe ori, nu este necesară existența unui obstacol mecanic, ci a unor modificări de tonicitate sau de kinetică a căilor urinare, manifestate printr-un reflux pielo-caliceal (45). Același fenomen s-ar produce și în cursul sarcinei, datorită dilatării bazinetelor și ureterelor prin efectul progesteronului endo și exogen (110).

Scăderea rezistenței rinichiului la infecție facilitează producerea unei pielonefrite. În experiențe pe animale, s-a demonstrat că injectarea unei suspensii bacteriene în sînge determină la un rinichi supus anterior unui masaj, apariția pielonefritei. În practică, scăderea rezistenței locale poate fi consecința unor traumatisme regionale, a unor procese inflamatorii renale sau unor lezionări biochimice (nefrocalcinoză, hipokaliemie, deficit de vit. B_{12} etc.) (76) (75). Incidența infecției renale crește și în tulburările funcționale renale de tipul ischemiei (88) și hiperemiei (106) precum și unei insuficiente maturări a nefronilor (67) (69), fapte ce explică frecvența infecției renale la copii pînă la un an.

Scăderea rezistenței generale a organismului la infecții explică tendința de a face pielonefrită bolnavii cu afecțiuni cronice și cei cu carență prelungită. Atare situații sînt întîlnite în hipo sau agamaglobulinemie și în bolile congenitale sau cîștigate determinate de un deficit de properdină. Trebuie subliniată frecvența mare a infecțiilor renale la diabetici, explicată printr-o diminuare a rezistenței locale față de infecția consecutivă nefropatiei diabetice, precum și glicozuriei care constituie un mediu bun de cultură pentru bacterii.

Factorii care transformă urina într-un mediu de cultură mai bun favorizează apariția pielonefritelor. În afară de diabet (125), creșterea alcalinității urinei, prezența unor substanțe medicamentoase și antibiotice, precum și prezența serului sanguin (hemoragii) cresc capacitatea de cultivare a microbilor în urină. Dieta poate influența

proprietățile biologice ale urinei. Acest fenomen a fost utilizat cu succes în tratamentul pielonefritelor (dieta cetogenă). Prin scăderea pH-ului urinar, acidul β-hidroxibutiric își explică acțiunea sa bactericidă.

ANATOMIE PATOLOGICĂ. Leziunile histologice, în primele 48 ore ale bolii, se diferențiază între ele după mecanismul patogenic de fond, putîndu-se deosebi *aspecte hematogene* (caracterizate printr-un infiltrat inflamator perivascular care formează o bandă difuză subcapsulară și benzi perpendiculare perivasculare) și *aspecte urogene sau ascendente* (ce se prezintă sub formă de benzi radiare de la bazinet la capsulă). Crăciun și Pambuccian (31) consideră că în pielonefrita adevărată, leziunile încep totdeauna ca pielite. Macroscopic, rinichiul apare mărit de volum ; decapsularea se face ușor lăsînd să se vadă multiple abcese mici în țesutul renal subiacent. Pe suprafața de secțiune apar zone galbene pe fondul roșu-închis al parenchimului. Uneori, apar zone de necroză și o confluare a lor spre adevărate abcese (carbuncul renal). Bazinetul este deseori dilatat, mucoasa roșie, edematiată, cu pete echimotice și exsudate inflamatorii. Microscopia pune în evidență numeroase zone inflamatorii interstițiale cu polimorfonucleare (și limfoplasmocite) și cu tendință la abecedare. Se observă abcese, necroze în parenchim cu rupturi și distrugeri tubulare. Infiltratul inflamator se însoțește de edem interstițial. Aglomeratele celulare afectează de obicei, 3 zone : *interstițiul cortical* în caz de patogeneză hematogenă, *limfaticele periglomerulare* în caz de patogeneză limfatică și *zona epiteliului papilar* în cazul infecției ascendente (111). Arterele mici și foarte mici participă la procesele inflamatorii prin procese de tromboză și mai rar prin hemoragii mici sau confluente și dilatație sau congestie vasculară. În lumenul tubular pot apare neutrofile și bacterii, ca urmare a ruperii peretelui tubular prin abcedarea procesului inflamator.

SIMPTOMATOLOGIE. Primul simptom de debut al bolii este ascensiunea febrilă. Febra se poate instala gradat și să nu depășească 38°5, sau să apară brusc, să atingă sau să întreacă 40°C, întovărășindu-se de un frison puternic, cefalee, paloare și vărsături. Uneori, debutul este precedat de diaree. Imediat după apariția febrei, se instalează dureri lombare bilaterale sau unilaterale. Nu au caracter de colică și sînt de obicei continui cu exacerbări în timpul micțiunilor. Ele iradiază spre stinghii, abdomen, hipocondru sau umăr. Lojele renale sînt foarte sensibile atît la palpare cît și la percuție. Palparea pune în evidență un rinichi mărit de volum și contractura mușchilor paravertebrali. Semnele urinare sînt mai mult sau mai puțin intense : micțiuni frecvente, dureroase, urină puțin abundentă

și purulentă. Alte simptome asociate sînt : cefaleea, anorexia, constipația. Examenul citobacteriologic al urinei pune în evidență puroi, germeni microbieni, cilindri leucocitari, proteinurie și hematurie moderată. Viteza de sedimentare a hematiilor este foarte accelerată, iar în sînge se remarcă o leucocitoză cu polinucleoză.

Se observă *forme supraacute* cu tabloul insuficienții renale acute în cadrul unei septicemii cu germeni gram negativi și din contra, *forme* ușoare, în care diagnosticul este adesea dificil din cauza semnelor urinare care sînt reduse la o simplă polakiurie nocturnă. Se mai descriu de asemenea *forme clinice pseudoreumatismale, pseudocolitice* și *pseudopsihastenice.* Complicațiile se datoresc obstacolelor persistente pe căile excretorii. Ele sînt flegmonul perinefretic și pionefroza.

EVOLUȚIE. Evoluția depinde de tratament. Înaintea erei sulfamidelor și antibioticelor, cînd terapeutica nu cunoaștea decît regimul lactat, febra scădea spontan în cîteva zile, iar piuria diminua spontan, dispărînd apoi (129). Este puțin probabil că în aceste circumstanțe să nu rămînă complicații serioase. În prezent, aceste complicații și mai ales pielonefrita cronică pot apare cînd tratamentul antiinfecțios nu a fost precoce și susținut și după perioada de defervescență. Cînd, cu tot tratamentul corect administrat, boala trece în cronicitate înseamnă că există o anomalie urologică sau alte cauze predispozante (100). Destul de rar pot evolua unele pielonefrite acute spre insuficiență renală acută, pionefroză și flegmon perinefretic.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul de pielonefrită acută sau de pielită este ușor de pus cînd bolnavul prezintă simptomatologia descrisă mai sus. În unele cazuri, este necesar a se face o investigație mai completă, care se referă la : a) *punerea în evidență sau evaluarea atingerii parenchimului renal.* Primul semn este apariția unei proteinurii dozabile, deoarece în pielita simplă sau în cistită, urina chiar bogată în leucocite nu conține decît cantități neglijabile de proteine, în afară de hematuriile masive. Alt element important este prezența în sedimentul urinar a cilindrilor cu incluzii leucocitare (aceștia lipsesc în cistita sau pielita simplă. În sediment se pun în evidență de asemenea celulele lui Sternheimer-Malbin (114), leucocite tumefiate, cu nucleu albastru-deschis și cu granulații agitate de mișcare browniană. Cînd acestea constituesc 10% din leucocitele din sedimentul urinar, există indicii că infecția a cuprins și parenchimul renal. Creșterea ureei sau a azotului neproteic, precum și alterarea probelor de clearance, arată o atingere parenchimatoasă renală. b) *identificarea agentului patogen* are o mare semnificație diagnostică și terapeutică. Ea trebuie testată în ceea ce privește sensibilitatea ger-

menilor la diferite antibiotice. c) *punerea în evidență sau excluzia unei afecțiuni urologice predispozante* se poate face prin urografie intravenoasă, examen urologic, pielografie retrogradă și în caz de reflux vezico-ureteral, cistografie. d) *precizarea vindecării sau cronicizării unei pielonefrite acute* are mare importanță. Vindecarea survine cînd urina nu conține leucocite, nici bacterii, proteine și cînd temperatura, formula leucocitară, viteza de sedimentare a hematiilor și clearance-urile s-au normalizat. Examenul de urină trebuie să fie negativ de cel puțin 3 ori, înainte de a se exclude prezența unei infecții, deoarece simptomale urinare ale pielonefritei cronice sînt deseori intermitente.

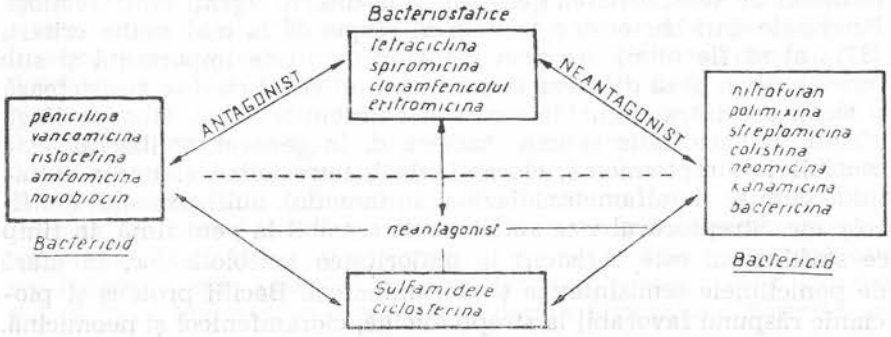
TRATAMENT. Tratamentul pielonefritei acute constă din a combate mai întîi infecția renală, apoi factorii predispozanți (atît cît pot beneficia ei de tratament) și în sfîrșit, în cazurile grave, insuficiența renală. Se deosebesc : *un tratament simptomatic, un tratament etiologic* și *un tratament al factorilor predispozanți.*

Tratamentul simptomatic constă din : a) repaosul la pat este indicat din moment ce temperatura depășește valorile normale cu 1°C și orice efort fizic este interzis atîta vreme cît durează convalescența bolii. b) febra va fi combătută prin administrare de aspirină cîte 0,60 g combinată cu fenacetină și cafeină, la 4—6 ore, pentru a se menține sub 38°5 C. Prin aceasta, atît starea de rău cît și toxicitatea diminuează. Frecții cu apă alcoolizată, băuturi reci și alte măsuri similare vor fi făcute atîta timp cît temperatura rămîne superioară valorii de 39°4 C sau dacă bolnavul este debilitat. c) durerea renală va fi tratată prin administrare de antipiretice cu codeină (codenal, codamin, veganin). Cînd ea nu cedează se va recurge la medicația analgezică (antipirină 1—2 g/zi per os sau intravenos cîte 10—20 ml din soluția 10% ; algocalmin intramuscular sau intravenos 1—2 fiole) și cea antispatică (papaverină, butilscopulamină). d) disuria poate fi favorabil influențată prin administrare per os de bicarbonat de sodiu 2—4 g de 3—4 ori pe zi în apă. În acest scop mai pot fi administrate pyridium (fenilazodiaminopyridine) cîte 4—6 tablete pe zi, albastru de metylen 0,05 g cîte trei tablete pe zi sau urised. Spasmele dureroase ale vezicii vor beneficia de anticolinergice de tipul probantine, neopepulsan etc., precum și de supozitori cu lizadon, scobutil etc. e) dieta și lichidele pot fi lăsate la voia bolnavului atîta vreme cît febra nu este prea ridicată. În cursul stărilor febrile se vor evita alimentele greoaie sau solide. Dacă bolnavul are grețuri, se vor perfuza zilnic apă sau ser fiziologic cîte 3 000 ml în care vor fi introduse 150 g glucoză (adică 5%). Ingestia de lichide este necesară pentru a permite un debit urinar de cel puțin 2 000 ml zilnic. Contra greșurilor se vor

administra dramamine 50 mg, compazine 5 mg sau emetiral (tablete sau supozitoare) cîte 2—3 pe zi.

Tratamentul etiologic. Tratamentul imediat : înainte de a se începe orice tratament, se va recolta în eprubete sterile urină pentru a se efectua uroculturi și antibiogramă. Din aceeași urină se vor identifica pe lamă, după colorare gram, bacteriile existente. În cele mai multe infecții urinare se găsesc bacili Gram-negativi. Dacă bolnavul nu este destul de grav, se va începe, înainte de sosirea rezultatului de la urocultură și antibiogramă, un tratament cu sulfamide. Se va recurge în general la sulfisoxazol sau sulfamethazol. Dacă acestea acționează efectiv, piuria dispare și urinele devin sterile. În această situație, nu se va recurge la alte substanțe. La această medicație răspund favorabil infecțiile cu Escherichia coli, proteus vulgaris și pseudomonas aeruginosa (28). Stafilococul auriu și enterococii sînt mai puțin sensibili. Nu se întrebuințează teste de sensibilitate pentru sulfonamide. Dacă există idiosincrazie pentru sulfamide sau dacă este vorba de o infecție mixtă cu coci prin colorația Gram, se va întrebuința nitrofurantoin (Furadantin) cîte 50 mg la 4 ore, deoarece infecția cu coci răspunde mai bine la acest medicament, decît la sulfonamide. Dacă substanța este tolerată bine, dozele vor fi crescute pînă la 100 mg la 2—6 ore, pentru a se realiza o concentrație bună în sînge. Cu excepția infecțiilor predominant stromale, se va putea administra penicilina în doze de 400 000—800 000 unități la 4—6 ore, care este terapeutica orală sau parenterală cea mai ieftină și cea mai eficace în cele mai multe infecții urinare. Se asociază de obicei și cîte 1 g streptomicină intramuscular de 1—2 ori pe zi, timp de 2—3 zile. În unele cazuri, se recurge și la kanamicină (Kantrex), 1 g prima zi și apoi cîte 0,5 g de 2 ori pe zi, în injecții intramusculare, care s-a dovedit a fi foarte activă. În infecțiile cu pseudomonas se va administra colimicină, cîte 75 mg în injecții intramusculare la intervale de 6—8 ore. *Tratamentul definitiv* este determinat de sensibilitatea germenilor la diferiți agenți antiinfecțioși. Produsele anti-bacteriene trebuie să răspundă la mai multe criterii (37) : a) să fie eliminate prin urină în cantitate importantă și sub formă activă, b) să difuzeze în parenchimul renal cînd se suspectează o localizare intraparenchimatoasă a germenilor, c) să aibă pe lîngă efectul bacteriostatic și unul bactericid. În general, colibacilul este sensibil la streptomicină, cloramfenicol, tetraciclină și unele sulfamide cum ar fi sulfametoxidiazina (sulfametin), sulfizoxazolul (sulfizol) etc. Streptococul este suficient de sensibil la penicilină, în timp ce stafilococul este rezistent la majoritatea antibioticelor, în afară de penicilinele semisintetice și cloramfenicol. Bacilii proteus și piocianic răspund favorabil la streptomicină, cloramfenicol și neomicină.

Modul de administrare și dozele celor mai utilizați agenți antiinfecțioși : a) sulfizoxazol (sulfizol, gantrisin) cîte 1 g de 4—8 ori pe zi, b) sulfametin (bayrena, dulana) cîte 1,5 g ca doză de atac, continuînd apoi cu 0,5 g pe zi. Pentru evitarea cristalizării acestor sulfamide la nivelul tubilor renali, se vor administra minimum 2—3 litri lichide pe zi și cîte 5—8 g bicarbonat de sodiu. c) recent, s-a introdus în terapeutica antiinfecțioasă urinară o combinație de sulfamethoxazol și trimetoprimă comercializată sub denumirile de bactrim, septrin, synaprime, sumetrolime, poteseptyl. Acestea conțin pe comprimat 0,08 g trimethoprime și 0,40 g sulfamethoxazol. Se administrează prima zi cîte 6 tablete și apoi, timp de 10—15 zile cîte 4 tablete, în două prize pe zi. d) nitrofurantoin (furadantin) se administrează cîte 50—100 mg de 4—6 ori pe zi. e) tetraciclina sau terramycina se administrează în doze de 250 mg de 4—6 ori pe zi. f) cloramfenicolul se administrează cîte 250 mg de 4—6 ori pe zi, în aceeași posologie se dă eritromicina, novobiomicina, ampicilina, oleandomicina. g) streptomicina se administrează cîte 1 g odată sau de 2 ori pe zi intramuscular pentru perioade limitate de timp (7—10 zile) și de obicei în combinație cu alt agent antimicrobian. h) kanamicina (Kantrex) în administrare intramusculară de 500 mg de 2 ori pe zi, se recomandă numai 5—7 zile, din cauza nefro și neurotoxicității sale. i) se mai pot administra : keflin (sodium cephalothin) cîte 500 mg de 2 ori pe zi, colimicina cîte 75 mg la 6—8 ore, în injecții intramusculare. În cazurile de infecții urinare rezistente la antibioticele de mai sus se vor întrebuința combinații de medicamente cum ar fi Panalba (tetraciclină + novobiocin) sau *asocierea clasică* penicilină + streptomicină. În ceea ce privește asocierea antibioticelor, se va avea grijă ca ea să potențeze activitatea lor și să nu le-o diminueze. Se va respecta schema propusă de H. Wolff :



Un chimioterapic util este și *acidul mandelic* (Mandelat Asta), ce poate fi administrat timp îndelungat fără a determina rezistență microbiană. Are acțiune asupra bacilului cît și asupra streptococului. Este contraindicat la bolnavii cu insuficiență renală. Se administrează cîte 4—6 g pe zi în prize egale la 4—6 ore, per os. În ultimul timp a fost introdus acidul nalidixic (negram), foarte activ în infecțiile urinare cu germeni gram-negativi. Are dezavantajul că produce o rezistență foarte rapidă. Se administrează per os cîte 2—4 g în prize egale timp de 5—7 zile și numai excepțional, 20 zile. Poate fi reîntrebuințat după o pauză de 15—20 zile. Este bine tolerat și în insuficiența renală.

Durata tratamentului este încă foarte controversată. După sterilizarea urinei, ca măsură profilactică se va administra medicamentul cu care s-au obținut cele mai bune efecte, în doze mai mici, sau sulfamidele sau furadantin-ul timp de 6—8 săptămîni. Dacă infecția este rezistentă la 2 sau mai multe medicamente la care organismul este sensibil în laborator sau atunci cînd apar recidive, va fi în mod obligatoriu investigat tractusul urinar pentru a se elimina leziunile obstructive sau alte procese patologice care împiedică vindecarea definitivă a bolii.

b) Pielonefrita cronică

Prin termenul de pielonefrită cronică se înțelege o inflamație cronică aspecifică, bacteriană sau toxico-bacteriană, care interesează interstițiul intertubular al rinichiului și mucoasa bazinetului renal și conduce la o distrugere progresivă a parenchimului prin lezionări succesive ale țesuturilor și ale vaselor sanguine renale.

Boala este foarte rezistentă la terapeutica antiinfecțioasă actuală și are tendință frecventă la recidive. După Raaschow și Reubi, pielonefrita cronică ocupă al doilea rînd ca frecvență între bolile infecțioase situîndu-se imediat după infecțiile bacteriene ale aparatului respirator.

ANATOMIE PATOLOGICĂ. Macroscopic, rinichiul este mic și boselat, deosebindu-se totuși de rinichiul mic contractat scleros și de rinichiul arterioscleros purtător de cicatrice infarctizante vechi (79). În alte cazuri pot fi observate aspecte de hidronefroză sau de necroză papilară. Histopatologic, se observă o inflamație interstițială cronică secundară invadării microbiene a parenchimului renal. Inflamația are o distribuție neregulată, focală, zonele lezionate alternînd cu parenchim renal indemn. Infiltrația interstițială inflamatorie este limfo-plasmocitară. Ea determină o suferință precoce a

sistemului tubular. Tubii apar comprimați, dilatați, atrofici, avînd în lumenul lor cilindri epiteliali și leucocitari. În fazele inițiale, glomerulii sînt de aspect normal, ulterior, datorită procesului distructiv secundar invadării microbiene directe, se produce o scleroză sau chiar o distrugere a glomerulului. În forma ascendentă sau urologică, procesul inflamator interesează mai ales zona medulară a rinichiului îmbrăcînd un aspect radiar, în cea hematogenă el se repartizează cu predilecție în zona corticală a rinichiului.

ETIOPATOGENIE. Germenii microbieni care determină apariția unei pielonefrite cronice sînt : bacilul coli (80% din cazuri), proteus, stafilococul piogen coagulazo-negativ și coagulazo-pozitiv, streptococul, pseudomonas aeruginosa, bacilii gram-pozitivi nepatogeni, b. paracoli, b. subtilis etc. (29 (59) (123). Germenii de origine intestinală pot ajunge în contact cu mucoasa bazinetului prin intermediul sîngelui circulant sau prin limfaticele abdominale, care se anstomozează în vecinătatea ureterelor și mult mai frecvent, pe calea ureterală. Aceste 3 mecanisme patogenice pot fi simultan prezente. Diferențierea dintre o *pielonefrită hematogenă sau primară* și o *pielonefrită urogenă sau secundară* nu poate fi realizată totdeauna în practică. Fig. 67, 68, 69, 70.

Agenții toxici și infecțioși nu pot determina apariția unei pielonefrite decît în anumite condiții. Astfel, dacă organismul este în prealabil afectat în capacitatea lui de apărare se creează condiții favorabile pentru acțiunea agentului etiologic. În patogenia pielonefritelor cronice, exemplul cel mai bun în ceea ce privește rolul factorului favorizant îl constituie uropatia obstructivă. Toate obstacolele care duc la creșterea presiunii în interiorul cavităților excretorii situate în amont, pot prin ele însăși și în afara oricărei infecții urinare să antreneze lezionări ale parenchimului renal, realizînd așazisa *nefropatie obstructivă* (38). Cînd bacteriile infectează urina ce stagnează în calea urinară dilatată, riscul multiplicării acestei flore microbiene devine foarte mare și atingerea ulterioară a parenchimului renal este importantă. Se știe că 10—15% din litiazele, care evoluează spre pielonefrită cronică sînt, în mod practic, totdeauna litiaze infectate. Atunci cînd tractusul urinar este normal și nu există vreun obstacol în calea scurgerii urinei, se pare că nu există nici un fel de risc de a fi lezionat și parenchimul renal în cursul unei infecții urinare. Există totuși și unele excepții care merită a fi semnalate. Astfel, obstacolul tranzitoriu cauzat de compresiunea uterului gravid pe uretere este cauza cea mai des incriminată în apariția infecțiilor urinare și a pielonefritei din cursul sarcinii. De asemenea, infecția urinară poate fi un factor de agravare la individul care sufere anterior de o nefropatie ce interesează preferențial medulara renală : diabet zaharat, intoxicație cu fenacetină, hipokaliemie etc. Este știut că afirmarea existenței unei căi excretorii normale necesită nu numai o urografie intravenoasă, ci și un examen urologic complet. Fig. 67, 68, 69, 70.

Numeroase studii clinice și experimentale demonstrează că și variatele stări patologice, care alterează circulația renală, sistemele enzimatice de la nivelul tubilor renali (determinate de dezechilibre acido-bazice și hidro-electrolitice) cît și leziunile sechelare renale cauzate de afecțiuni inflamatorii microbiene, creează condiții favorabile pentru afectarea interstițiului renal. Caracterele morfo-funcționale ale medularei, determină ca această zonă a rinichiului să fie extrem de vulnerabilă și interesată precoce în procesele patologice interstițiale.

În concluzie, patogenia pielonefritelor și a infecțiilor urinare rămîne incomplet cunoscută. În afară de pielonefrita acută, se știe că nu se găsesc niciodată germeni microbieni în leziunile inflamatorii din pielonefrita cronică. Cum se poate explica, deci, că o infecție relativ efemeră, ar putea duce la așa de importante distrucții ale parenchimului renal ? Răspunsul nu este clar, deoarece toate tentativele de punerea în evidență nu a germenului, ci a antigenilor bacterieni în sînul parenchimului renal, prin întrebuințarea tehnicilor de imunofluorescență au dus la rezultate contradictorii. Pentru unii autori, pielonefrita cronică ar fi o boală auto-imună. Astfel, date foarte recente sugerează chiar posibilitatea unei glomerulonefrite focale, care în urma stimulării exercitată de o agresiune microbiană, eliberează antigeni renali ce-și au originea la nivelul unei boli prin complexe imune. Aceste controverse nu umbresc importanța depistării sistematice a infecției urinare și justifică din plin utilizarea tuturor mijloacelor de evaluare corectă a legăturii dintre infecția urinară și pielonefrita cronică.

SIMPTOMATOLOGIE. Puține afecțiuni renale sînt atît de polimorfe ca pielonefritele cronice. În cadrul acestei entități nosologice, pot fi întîlnite toate formele evolutive de la cea latentă în care uremia terminală constituie primul simptom, pînă la forma exsudativă, care se manifestă ani de zile printr-o serie de pielonefrite recidivante (95) (100).

Examenul clinic și anamneza decelează numai la 60% din bolnavi, *dureri lombare* și *tulburări de micțiune*. Uneori, durerile survin sub formă de colică. Celelalte semne cum ar fi *cefaleea, oboseala, scăderea apetitului, tulburările dispeptice, astenia, stările febrile* sau *subfebrile,* precum și alte semne ale infecțiilor de focar, se întîlnesc

doar la 25% din bolnavi (23) (96). *Hipertensiunea arterială* se întîlneşte în 59% din cazuri, din care 22% cu alură malignă (96). Hipertensiunea arterială se întîlneşte mai frecvent în stadiile avansate ale bolii. Numai rareori pot fi observate *edeme* (123), iar *proteinuria* în 73% din cazuri. După Tigermann şi colaboratorii (123), numai în 3,9% din cazuri, proteinuria depăşeşte valoarea de 1 g‰. Printre alte semne ce atrag atenţia bolnavilor, sînt *poliuria* şi *polidipsia*. Se mai notează o tendinţă deosebită a bolnavilor de a pierde sare prin urini.

Variabilitatea extremă a formelor clinice de pielonefrită cronică şi absenţa unui model simptomatologic caracteristic determină ca diagnosticul bolii să fie foarte dificil. Dacă, în unele cazuri, acesta este facilitat de prezenţa tulburărilor vezicale de tip disurie-polakiurie sau cînd bolnavul acuză lombalgii cu episoade colicative, în cele mai multe circumstanţe, pentru afirmarea unei pielonefrite cronice sau a unei infecţii urinare, trebuie utilizate alte metode de investigaţie pentru a pune în evidenţă existenţa unei infecţii urinare şi, în acelaşi timp, o atingere a parenchimului renal. Există, deci, o nevoie permanentă de teste valabile pentru a decela infecţia parenchimului renal şi pentru a-i urmări evoluţia, în special sub efectul tentativelor terapeutice. Infecţia se deduce din analiza datelor obţinute prin studiul simultan al germenilor şi al elementelor citologice din urină. Condiţiile de prelevarea urinilor trebuie să fie foarte riguroase pentru a se exclude orice fel de contaminare. Numai cu totul excepţional, se va folosi la femeie cateterismul vezical ; utilizarea lui anodină poate duce la infecţii urinare grave. Autorii anglo-saxoni recurg la recoltarea urinară prin puncţie vezicală suprapubiană. Cînd examinarea nu se face imediat, după prelevare, urina se va ţine la refrigerator.

TESTELE DE INFECŢIE PIELONEFRITICĂ. Pentru a se putea afirma existenţa unei infecţii renale, trebuie mai întîi să se precizeze dacă infecţia urinelor corespunde unei localizări reale la nivelul aparatului urinar, sau că provine dintr-o contaminare în timpul prelevării, şi apoi, dacă infecţia urinară îşi are originea în parenchimul renal, în căile excretorii urinare sau din aparatul genital masculin (2) (3). În timp ce prima problemă poate fi lesne realizată printr-o tehnică riguroasă, la a doua problemă, examenul de urină nu poate da totdeauna un răspuns categoric. Din această cauză, devine obligatorie confruntarea datelor obţinute prin examenul urinar cu cele clinice, radiologice şi eventual, funcţionale. Trebuie de subliniat că chiar examenul morfologic al unui fragment de parenchim renal este un test foarte imperfect pentru diagnosticul de pielonefrită, deoarece

caracterul segmentar al alteraţiilor pielonefritice, face ca această explorare să fie tot atît de nesigură ca şi celelalte (3).

În 1955, Kass (53) a propus *măsurarea concentraţiei bacteriurice*, adică a numărului de microbi prezenţi într-un mililitru de urină vezicală în momentul micţiunii. O concentraţie bacteriană superioară valorii de 10 000 germeni/ml, indică prezenţa unei *bacteriurii de origine renală*, iar sub această cifră, o *contaminare uretrală sau externă*. Pentru interpretarea corectă a acestei probe este necesar ca urinele să nu fie recoltate imediat după micţiunea precedentă, pentru ca microbii să aibă timpul necesar să se înmulţească (se va recurge de obicei la urinele din prima micţiune). Însămînţarea trebuie făcută imediat, sau cînd urinele sînt ţinute la rece, după cîteva ore. Este necesar de precizat de asemenea că şi alţi factori pot influenţa concentraţia bacteriană : timpul de stagnare în vezică, importanţa factorului fluxionar urinar, numărul de bacterii excretate de rinichi, pH-ul urinar şi de diluţia urinară (53) (54). Cînd pH-ul urinar este mai mare de 5,5 şi densitatea urinară superioară la 1003, există toate condiţiile ca proliferarea bacteriană să fie importantă (55).

În timp ce o serie de autori, printre care Kass (53), Mouzon şi colaboratorii (74) consideră *cifra de pornire pentru bacteriuria patologică* o concentrare de 10 000 germeni/ml, pentru alţi autori printre care Merrill şi Sandford (71) aceasta ar fi de 50 000 germeni pe ml, iar după Cattel (24) şi alţii (27), de 100 000 germeni/ml. Încrederea care i se poate acorda interpretării concentrării bacteriurice trebuie nuanţată din cauza neregularităţii creşterii microbiene în urină, în funcţie de caracterele fizico-chimice ale acesteia şi a proprietăţilor particulare a fiecărei suşe : unii streptococi A sau viridans, enterococi, stafilococi, streptococi anaerobi etc., se înmulţesc greu în urină. De asemenea, gradul proteinuriei influenţează considerabil valoarea ca mediu de cultură a urinei.

Debitul leucocituric. Se consideră că un debit leucocituric mai mare decît cel hematuric constituie un indiciu serios pentru existenţa unei pielonefrite cronice, mai ales de origine ascendentă. O leucociturie izolată ce depăşeşte un debit de 3 000—5 000 leucocite/mn (proba Addis-Hamburger) constituie un indiciu pentru existenţa unui focar infecţios urinar. În stadiul terminal al unei pielonefrite cronice autentice, leucocituria poate lipsi, în celelalte eventualităţi ea este permanentă sau intermitentă. Faptul că debitul leucociturie este mai fidel decît concentraţia bacteriurică se datoreşte faptului că leucocitele rămîn în acelaşi număr după aruncarea lor în spaţiile urinare (2). Aşa-zisele *bacteriurii pure* sînt determinate de diferite modificări fizico-chimice ale urinii (alcalinitate, temperatură, osmolaritate scăzută etc.), care pot produce o adevărată *liză leucocitară*.

Plecînd de la observaţiile lui Pears şi Hougton (82) că substanţele pirogene produc, la bolnavii cu pielonefrită o creştere dublă a leucocitelor excretate prin urină, după o oră de la introducerea parenterală a lor, o serie de autori (65) (66), printre care Hutt şi colaboratorii (48) au recurs la întrebuinţarea testului leucocituriei provocate cu prednisolon (40 mg), cu rezultate foarte bune. Trebuie de subliniat că mărirea debitului leucocituric după injectare de pyrifer sau prednisolon nu este influenţată de tratamentul recent cu antibiotice.

CILINDRI LEUCOCITARI. După Relman (97), prezenţa în urină a cilindrilor celulari (leucocite aglomerate) ar constitui poate cel mai bun test pentru existenţa unei infecţii urinare, care are focarul în parenchimul renal. Trebuie cercetate aceste elemente în sedimentul urinar necolorat, nefixat şi în contrast de fază. O bogăţie mare în elemente celulare de altă natură jenează acest examen, care trebuie făcut sistematic în toate cazurile de pielonefrită cronică.

EXAMENUL BACTERIOLOGIC CALITATIV AL URINEI cuprinde după B. Antoine şi Maisonnet (3) 3 timpi : *numărătoarea bacteriologică calitativă, studiul calitativ al suşelor microbiene* (determinarea patogenităţii şi virulenţei lor) şi *studiul sensibilităţii la antibiotice* (nu are valoare decît dacă se operează pe o suşă perfect izolată şi nu pe un amestec de germeni).

Celulele lui Sternheimer-Malbin în număr mare în sedimentul urinar (peste 10%) pledează ca şi în pielonefrita acută pentru existenţa unei nefropatii interstiţiale supurate (pielonefrita cronică) (42).

Hematuria este absentă la peste 50% din bolnavi ; cînd ea este prezentă înseamnă că poate fi vorba de coexistenţa altor leziuni ale căilor urinare (litiază renală, anomalii congenitale etc.). Hematuria poate deveni macroscopică în cazurile în care infecţia erodează o papilă hiperemiată sau eroziunea interesează un vas important.

EXAMENUL SÎNGELUI arată semne patente de infecţie (leucocitoză importantă cu adevărate reacţii leucemoide, VSH accelerat, neutrofilie etc.). Leucocitoza poate lipsi în cazurile cu evoluţie lentă. VSH-ul este foarte accelerat la bolnavii cu o afectare funcţională renală importantă (filtraţia glomerulară sub 50 ml/mn). La majoritatea bolnavilor se observă o anemie hipo sau normocromă, care răspunde bine la transfuzii, spre deosebire de anemiile din alte nefropatii (11). Proteinograma pune în evidenţă o constelaţie nespecifică, de tip inflamator, caracterizată prin hipoalbuminemie, hiper alfa$_2$-globulinemie şi hipergamaglobulinemie. Creşterea peste valorile normale (0,20—0,44) a raportului gamaglobuline/serine poate sugera o inflamaţie a parenchimului renal (122).

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ RENALĂ poate prezenta valoare deosebită în formele bilaterale şi evoluate de pielonefrită cronică ; în cele unilaterale sau incipiente, ea are o importanţă mai redusă decît celelalte examene de laborator. Se consideră că pentru fiecare grad de reducere a filtraţiei glomerulare, capacitatea de concentrare a rinichiului este proporţional mai scăzut în pielonefrita cronică, în comparaţie cu glomerulonefrita cronică şi cu nefroangioscleroza. Trebuie de subliniat că scăderea capacităţii de concentrare apare precoce şi discrepant faţă de filtraţia glomerulară care rămîne relativ normală pînă în stadii avansate. Cînd filtraţia glomerulară scade sub 30 ml/mn, izostenuria (1010—1011) rămîne permanentă. Investigarea funcţională separată a celor 2 rinichi devine necesară, deoarece procesul patologic este nu numai neregulat, ci şi inegal răspîndit în cei doi rinichi. Din această cauză, capacitatea funcţională renală poate fi inegal afectată. Dintre celelalte modificări ce ţin direct de insuficienţa renală cronică, cum ar fi creşterea azotului restant, a creatininei, kaliemiei şi acidoza, precum şi tulburările funcţionale ale tubului distal (hiponatremie, hipokaliemie, acidoză hipercloremică etc.) nu au valoare în diagnosticul bolii, ci numai în stabilirea stadiului ei şi a localizării predominante. Se crede că scăderea rezervei alcaline ar fi foarte utilă pentru diagnosticul bolii (1). Trebuie de menţionat că şi alte probe funcţionale renale cum ar fi TmPAH, clearance-ul PAH-ului, filtraţia glomerulară etc. sînt scăzute. Ca urmare a acestor modificări, fracţia de filtrare este la început uşor crescută, pentru ca, ulterior, să se reducă datorită faptului că leziunea interstiţială interesează în mod egal fluxul plasmatic renal şi filtratul glomerular (72).

Dar, cea mai profund afectată este capacitatea de concentrare a rinichiului : densitatea spontană a urinei se menţine la cifre foarte scăzute, iar în cursul probelor de concentraţie, greutatea specifică a urinei nu depăşeşte 1010 (poliurie subizostenurică) (10). Birchall (16) arată că alterarea capacităţii de concentrare a rinichiului este mai bine exprimată prin raportul dintre osmolaritatea maximă a urinei şi filtratul glomerular, care, indiferent de scăderea densităţii urinare, rămîne în limite normale în bolile glomerulare, însă scade mult în pielonefrite. Pentru acest motiv, raportul de mai sus are valoare diagnostică. Subizostenuria demonstrează că procesul patologic se produce în medulară : el este atestat de păstrarea capacităţii de diluţie, concomitent cu pierderea puterii de concentraţie. Utile sînt de asemenea şi testele privind prezenţa sindromului de tub distal, cum ar fi proba cu NH_4Cl, pH-ul urinar, clearance-ul electroliţilor.

EXAMENUL RADIOLOGIC poate aduce o serie de date importante pentru diagnosticul de pielonefrită cronică. Urografia intravenoasă (preferabil prin perfuzie) poate pune în evidență următoarele modificări : (17) a) *îngustări ale sistemului pielo-caliceal*, determinate de spasme bazinetale și caliceale, care pot produce o opacefiere slabă sau chiar absența opacefierii. Acest aspect se poate modifica de la un examen la altul și mai ales după medicație antispastică, b) *îngustarea lumenului și contur mai șters* determinat de un edem caliceal și papilar, c) *aspecte de opacefiere neomogenă, lacunară sau pătată* la nivelul calicelor și a bazinetelor cauzată de prezența depozitelor de fibrină și puroi. (Fig. 67).

Se știe foarte bine că pielonefritele pot evolua către o pielonefroză care se poate însoți de obicei de hidronefroză. Cele mai importante argumente radiologice pentru afirmarea unei pielonefrite constau în existența sau apariția unei *asimetrii a unui rinichi* față de altul, a unei *ancoșe retractile a convexității* în fața unui calice îngustat, aplatizat sau neregulat, mai ales cînd aceste modificări sînt localizate la un pol. Trebuie de remarcat că imagini similare pot fi realizate și de unele malformații congenitale. Din această cauză, pentru interpretarea lor trebuie să se țină seama de răsunetul renal al uropatiei obstructive independent de procesul infecțios. Aceste imagini pot reprezenta de asemenea și un proces cicatriceal. Din această cauză ele nu pot afirma existența, în acel moment, a infecției la nivelul parenchimului renal. Fig. 68

Trebuie căutată totdeauna prin uretrocistografie retrogradă existența unui reflux vezico-ureteral, care poate indica cu multă probabilitate că atingerea renală s-a făcut prin urină infectată, cunoscîndu-se posibilitățile de asociere a refluxului vezico-ureteral cu malformații la nivelul parenchimului renal (5). (Fig. 103 a+b).

STUDIUL SEROLOGIC constă din cercetarea prezenței anticorpilor îndreptați contra antigenului 0 al bacteriei grama-negative izolată la bolnavul respectiv. Acești anticorpi, detectați prin tehnica aglutinării sau a hemaglutinării nu apar decît atunci cînd există o infecție a parenchimului renal (5). Absența lor sugerează o infecție urinară joasă. În practică, dacă corelația dintre atingerea renală și creșterea anticorpilor serici este satisfăcătoare în pielonefrita acută, în cea cronică această relație este mai puțin netă în cel puțin 30% din cazuri.

Interes mare prezintă *cercetarea în imunofluorescență a imunoglobulinelor prezente pe pereții bacteriilor* izolate în urinele proaspăt recoltate. Aceste imunoglobuline nu se întîlnesc decît în infecțiile parenchimului renal. Arvis și Fries (5) insistă asupra acestei tehnici și arată avantajele ei față de alte metode (proba de concentrație și cercetarea anticorpilor umorali), procentajul falșilor negativi fiind neglijabil. Din contra, pot exista rezultate fals-pozitive, în cazuri de infecție prostatică. Noua metodă permite elucidarea problemei permanent dificile a relației dintre infecția urinară și pielonefrita cronică.

ENZIMELE URINARE. Măsurarea valorilor urinare a transaminazei glutamico-oxalacetice, a lactodehidrogenazei, a catalazei și fosfatazei alcaline are o aplicabilitate importantă în diagnosticarea pielonefritei. Specificitatea și locul acestor enzime urinare în evaluarea lor practică rămîn a fi determinate (28).

BIOPSIA RENALĂ este rareori utilizată pentru diagnosticarea și urmărirea evolutivă a pielonefritei cronice. În cazurile cu evoluție progresivă, însă cu modificări funcționale moderate, puncția-biopsie nu pune în evidență aspecte histologice concludente. După cum s-a mai arătat, cele mai importante modificări histologice se găsesc la examenul bacteriologic al fragmentului renal obținut prin puncție-biopsie. În circa 30% din cazuri se obțin culturi pozitive. Cel mai des sînt izolați stafilococii și bacteriile din grupul coli. Există identitate între tipul germenilor din urină și cel prezent în parenchimul renal. Absența germenilor microbieni în parenchimul renal al bolnavilor cu pielonefrită cronică arată valoarea relativă a cercetării bacteriologice pentru stabilirea originii pielonefritice a leziunilor prezente la nivelul rinichiului. Ea pledează în favoarea unei ipoteze încă neverificate cu privire la rolul virusurilor, protoplasmelor, microplastelor și a mecanismelor imunitare în producerea unei așa-zise pielonefrite cronice abacteriene (Costică). Reiese că biopsia renală completată sau nu cu cercetarea bacteriologică nu poate să confirme sau să infirme totdeauna diagnosticul de pielonefrită cronică.

FORMELE CLINICE ALE PIELONEFRITEI CRONICE

Puține afecțiuni renale sînt atît de polimorfe ca pielonefritele cronice. Din această cauză, descrierea unui tablou clinic unitar este aproape imposibilă. Încadrarea fiecărui caz în parte se poate face folosindu-se diverse criterii : uni sau bilateralitatea lezionării renale, originea ascendentă sau hematogenă, caracterul simptomatic sau asimptomatic, primar sau secundar, formele asociate, vîrsta, sexul și starea fiziologică.

Reubi (100) descrie *următoarele forme evolutive tipice :* 1. *forma latentă sau oligosimptomatică* (se caracterizează numai prin cefalee

rebelă, care rămîne unicul simptom pînă la apariţia insuficienţei renale). 2. *forma exsudativă sau cistopielică* (se caracterizează prin semne de infecţie urinară : usturimi la micţiune, piurie, dureri lombare, anemie, vărsături, stări febrile, hipertensiune arterială moderată, hepato-splenomegalie), 3. *forma anemică* (în afară de semnele de infecţie urinară, tabloul clinic este dominat de anemie : tegumente palid-murdare), 4. *forma hematurică* (prezentă în formele oligosimptomatice ; hematuria apare periodic), 5. *forma hipertensivă* (se caracterizează prin hipertensiune arterială, leziuni retiniene, dureri lombare, anemie, discrete semne urinare), 6. *forma hipertensivă unilaterală* evoluează ca şi hipertensiunile arteriale maligne, putînd fi vindecate prin nefrectomie. Se diferenţiază de hipertensiunea arterială esenţială pentru că prezintă : o evoluţie rapidă, leziuni retiniene grave, insuficienţă cardiacă şi accidente cerebrale, 7. *formele întovărăşite de un sindrom tubular caracteristic :* pielonefritele pseudoaddisoniene sau salt losing nephritis (35), formele poliurice ce sugerează un diabet insipid, formele cu acidoză hipercloremică, formele cu kaliemie scăzută şi alte perturbări electrolitice (52) (78), 8. *forma azotemică* se caracterizează prin absenţa oricărei simptomatologii în afară de creşterea azotului neproteic şi evoluţia spre insuficienţă renală cronică.

Din punct de vedere clinic se descriu următoarele forme : 1) *formele cronice bilaterale* se caracterizează prin toate semnele specifice ale pielonefritei cronice. Aceste forme evoluează lent spre insuficienţă renală, fiind răspunzătoare de deces în 60% din cazuri. Au o origine ascendentă sau hematogenă şi cel mai des germenul incriminat este colibacilul. Mai pot fi decelaţi separat sau asociaţi piocianiculi proteus, enterococul şi stafilococul. Existenţa acestor germeni determină evoluţia accelerată a bolii, recidivele şi rezistenţa la tratament. Pielonefritele cauzate de colibacil au o evoluţie mai lentă. În caz de infecţii intraspitaliceşti, mai pot fi întîlnite pielonefrite cu Klebsiella şi Pseudomonas. În general, aceste forme evoluează favorabil cînd se aplică un tratament precoce şi adecvat şi nu intervin diferiţi factori favorizanţi sau agravanţi, în special obstrucţiile pe căile urinare ; 2) *formele cronice unilaterale* sînt determinate de infecţii ascendente produse de stagnarea urinii în urma unor obstrucţii dobîndite sau congenitale la nivelul calicelor, bazinetelor sau ureterelor sau suprainfectării malformaţiilor congenitale de la nivelul parenchimului renal. Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin existenţa frecventă a hipertensiunii arteriale secundare. Aceste forme pun probleme dificile de diagnostic, care nu pot fi rezolvate decît prin investigaţii complexe. Se diferenţiază de alte forme de pielonefrită cronică prin evoluţia prelungită şi absenţa

frecventă a insuficienţei renale cronice, atîta vreme cît infecţia nu s-a extins la rinichiul controlateral. Vindecarea poate surveni după administrare de medicaţie antimicrobiană sau prin tratament chirurgical ; 3) *pielonefritele cronice obstructive sau ascendente* sînt formele cele mai frecvente şi cele care pot beneficia cel mai mult de tratament, dacă sînt depistate la timp. Ele realizează forme unilaterale sau bilaterale, simptomatice şi asimptomatice. Tabloul clinic se caracterizează prin existenţa tuturor semnelor descrise la modelul clasic de pielonefrită cronică. În raport cu factorul cauzal al infecţiei urinare în acest grup se descriu mai multe tipuri de pielonefrite cronice (*pielonefritele cronice secundare obstacolelor subvezicale, pielonefritele cronice secundare litiazei urinare, pielonefritele cronice secundare vezicii neurologice, pielonefritele secundare tuberculozei reno-urinare* şi *pielonefritele cronice secundare brucelozei* şi *bilharziozei*) ; 4) *pielonefritele cronice neobstructive, primitive sau hematogene.* Această grupă de pielonefrite se întîlneşte de obicei în serviciile de medicină internă, constituind 30—80% din totalul nefropatiilor interstiţiale. Se deosebesc de pielonefritele obstructive prin faptul că sînt mai frecvente la femei, că leziunele interstiţiale au localizare predominantă în corticală şi că leziunile bazinetale şi abcesele intraparenchimatoase lipsesc. În acest grup de pielonefrite, bacteriuria este prezentă numai la 20—50% din cazuri, evoluţia este lentă şi indiferent de prezenţa semnelor morfologice de infecţie activă, tratamentul este de obicei eficace, ceea ce conduce la apariţia insuficienţei renale cronice. Din cauza simptomatologiei reduse, bolnavii sînt foarte tîrziu depistaţi, majoritatea venind la medic în ultima fază evolutivă ; 5) *pielonefritele cronice recidivante benigne* (infecţia urinară recidivantă benignă, pielonefrita cronică benignă, colibaciloza urinară) sînt afecţiuni în care infecţia urinară se poate confunda cu infecţia parenchimului renal şi invers. Acest grup a fost cunoscut de multă vreme cu denumirea generică de colibaciloză urinară din cauza caracterului recidivant al infecţiei urinare şi a răsunetului său moderat şi tardiv asupra parenchimului renal. Tabloul clinic justifică menţinerea acestui grup de maladii în cadrul nefropatiilor interstiţiale. Se caracterizează printr-o piurie intermitentă ce apare în cursul puseurilor acute sau subacute de infecţie urinară. În perioada de linişte, piuria este înlocuită de o leucociturie moderată. Mai pot coexista : hematuria microscopică şi proteinuria moderată. Infecţia este determinată cel mai frecvent de b. coli. Mai pot fi întîlniţi separat sau asociaţi proteus, aerobacter şi alţii. De la un puseu la altul, pot apare schimbări în varietatea microbilor. Simptomele generale sînt reprezentate de febră, astenie, rahialgii, hipotensiune arterială, dureri articulare, astenie, incapacitate de concen-

trare, pierdere ponderală şi inapetenţă. În momentul acutizării, se remarcă dureri în timpul micţiunii, polakiurie, lombalgii şi hematurie terminală trecătoare. Este boala renală în care suferinţa intestinală poate constitui uneori simptomatologia unică. Se manifestă prin stază cecală şi colon iritabil, ce se traduce clinic prin constipaţie permanentă, constipaţie alternînd cu diaree etc. Pielonefritele cronice recidivante benigne (colibacilare) se observă mai frecvent la femei, la care există concomitent diferite afecţiuni ginecologice sau endocrinologice. La bărbaţi, ele pot apare în urma cistitelor colibacilare, a prostatitelor sau a epididimitelor. Evoluţia este interminentă şi prognosticul relativ benign. Cînd tratamentul infecţiei urinare şi a tulburărilor intestinale este făcut corect, boala se poate vindeca. În lipsa unui tratament precoce şi susţinut, boala poate dura şi recidiva perioade îndelungate de timp, pînă ce apar diferite complicaţii, îmbrăcînd caracterul şi evoluţia progresivă a pielonefritei cronice.

FORMELE CLINICE SIMPTOMATICE DE PIELONEFRITĂ CRONICĂ

În acest grup intră următoarele forme de pielonefrită :

a) *Pielonefritele cronice cu insuficienţă renală cronică parţială* (formele tubulare) se caracterizează prin tulburări importante ale echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic. În acest sens se poate da ca exemplu *diabetul insipid nefrogen pitresinorezistent secundar*, ce se manifestă prin poliurie, polidipsie, hipertermie, deshidratare acută, tulburări ce se datoresc unor perturbări importante ale reabsorbţiei de la nivelul tubului distal. Mai pot fi date şi alte exemple : *acidoza renală hipercloremică* se întîlneşte în pielonefrita ce apare în copilărie. Se caracterizează prin poliurie, sete, astenie, deshidratare, hipotensiune, rezervă alcalină scăzută, hipercloremie, urini alcaline ce conţin mult Na şi K. Administrarea de alcaline duce la ameliorarea bolii. *Nefrita care pierde potasiu* este o nefropatie rară manifestată prin mialgii, astenie fizică, crampe, acidoză, hiperkaliemie şi uneori, hiponatremie cu hipernatriurie. Pentru ameliorarea bolii este necesară administrarea de K şi chiar de sare. *Nefrita care pierde sare* se manifestă prin astenie marcată, tulburări digestive, oboseală musculară, crampe, pierdere în greutate, hipotensiune, deshidratare, hipernatriurie, hiponatremie, melanodermie. Administrarea zilnică de 10—20 g sare duce la amendarea tulburărilor de mai sus. *Nefrita care pierde calciu* se întîlneşte mai ales la copii, manifestîndu-se prin hipercalciurie importantă, hipocalcemie, litiază urinară, nefrocalcinoză, osteoporoză, hiperparatiroidism reacţional cu

osteodistrofie fibro-chistică. Tot în aceste forme, mai pot fi încadrate *aminoaciduria* şi *diabetul fosfoglucidic*, afecţiuni extrem de rare şi care trebuiesc diferenţiate de tubulopatiile cronice primitive şi secundare.

b) *Pielonefritele cronice cu insuficienţă renală globală* se întîlnesc cel mai frecvent şi creează şi cele mai multe probleme în ceea ce priveşte diagnosticul etiologic. În acest grup de pielonefrite intră :

Pielonefritele cu insuficienţă renală globală fără sindrom edematos şi hipertensiv, sînt afecţiuni cu debut insidios şi cu simptomatologie nespecifică, care suportă foarte bine creşterile ureei sanguine, în afară de acutizările infecţiei urinare. Ele beneficiază de un tratament antiinfecţios bine condus şi de îndepărtarea stazei urinare.

Pielonefritele cu insuficienţă renală globală şi anemie gravă comportă dificultăţi în precizarea diagnosticului, însă pot răspunde favorabil la tratamentul antiinfecţios susţinut şi administrare de fier.

Pielonefritele cronice cu insuficienţă renală globală şi hipertensiune arterială au o evoluţie scurtă şi un prognostic rezervat.

Pielonefritele cronice cu insuficienţă renală globală şi sindrom edematos sînt rar întîlnite, apar la tineri, mai ales în urma unor infecţii urinare grave. Se manifestă prin proteinurie importantă, modificări lipoprotidice plasmatice. Evoluţia este rapidă şi gravă.

Pielonefritele cronice asociate cu alte afecţiuni renale şi nerenale.

Pielonefritele cronice pot fi asociate cu alte afecţiuni. Aceste asocieri ridică numeroase probleme (122) : a) *relaţiile etiopatogenice sînt foarte greu de precizat*, deoarece în numeroase cazuri, ambele boli au o cauză comună, sau una din ele determină sau favorizează apariţia celeilalte afecţiuni, sau coexistenţa lor la acelaşi individ este întîmplătoare, b) *din punct de vedere histopatologic* se observă uneori leziuni mixte, ceea ce constituie o greutate în interpretarea lor corectă, c) *din punct de vedere clinic*, evoluînd deseori lent, pielonefrita poate împrumuta din simptomatologia afecţiunii asociate. Dacă aceste cazuri sînt descoperite tardiv, ele capătă un caracter evolutiv grav şi reclamă o terapie complexă.

Afecţiunile care se asociază nefritelor interstiţiale sînt numeroase. Dintre acestea, cele mai frecvente asocieri sînt cele cu hipertensiunea arterială, cu ateroscleroza, cu insuficienţa cardiacă, cu poliartrita reumatoidă şi cu guta.

Pielonefrita cronică şi hipertensiunea arterială. Aceste două boli, indiferent de patogeneză, se influenţează reciproc una pe alta

conferind tabloului clinic o gravitate deosebită. Alterările vasculare cauzate de hipertensiunea arterială se adaugă leziunilor interstiţiale de origină pielonefritică. La rîndul ei, pielonefrita cronică precipită evoluţia hipertensiunii arteriale, favorizînd apariţia complicaţiilor ei prin factorul infecţios şi dezechilibrul hidro-electrolitic.

Pielonefrita cronică şi ateroscleroza. Terenul arterioscleros poate fi considerat ca un factor favorizant al pielonefritei cronice. Interesarea vaselor renale şi o serie de modificări biologice existente în cursul acestei boli exercită o influenţă negativă asupra capacităţii de apărare a organismului, care facilitează infecţia căilor urinare. Tigerman (122) crede că în afară de modificările vasculare, în ateroscleroză ar mai exista şi alte mecanisme necunoscute, ce influenţează apariţia unei pielonefrite cronice.

Pielonefrita cronică şi insuficienţa cardiacă. Asocierea unei pielonefrite cronice cu insuficienţa cardiacă este mai rar citată în literatură. Apariţia unei decompensări cardiace în cursul pielonefritei cronice este o complicaţie gravă. De cele mai multe ori, insuficienţa cardiacă nu este cauzată de o hipertensiune arterială pielonefritică, aşa cum se crede de obicei, ci ea reprezintă o complicaţie a unei ateroscleroze asociate. În cazurile de insuficienţă cardiacă refractare la tonicardiace, introducerea unei terapii antiinfecţioase ameliorează starea cordului şi combate eventuala pielonefrită. La fel, tratamentul tonicardiac aplicat bolnavilor cu pielonefrită în perioada absenţei semnelor de decompensare cardiacă, poate avea o influenţă favorabilă asupra afecţiunii renale.

Pielonefrita cronică şi poliartrita reumatoidă. Poliartrita reumatoidă poate fi considerată un teren favorabil pentru infecţiile urinare. Următoarele fapte demonstrează validitatea acestei presupuneri : a) *evoluţia frecventă şi asimptomatică* a infecţiilor urinare la bolnavii cu poliartrită reumatoidă, a căror depistare şi tratament pot constitui o profilaxie a nefritelor interstiţiale, b) *efectul favorabil pe care-l are* terapia antireumatismală asupra sindromului urinar din poliartrita reumatoidă, inclusiv bacteriuria.

Pielonefrita cronică şi guta. În gută, interstiţiul renal poate fi interesat în 2 moduri : *printr-o afectare nesupurată a interstiţiului*, secundară leziunilor atrofice şi obstructive tubulare de tip aterosclerotic cu predominanţă vasculară sau tubulo-interstiţială şi prin *afectarea supurată a interstiţiului*, în urma infectării rinichilor prin procese ascendente, facilitată de factori obstructivi tubulari sau ai căilor urinare, cît şi de nefropatia gutoasă nesupurată.

Prognosticul pielonefritelor cronice asociate este grav, deoarece afecţiunea asociată are mai totdeauna o evoluţie cronic progresivă şi nu poate fi înlăturată (guta, ateroscleroza), boala complementară. Evoluţia asimptomatică a bolii împiedică aplicarea unei terapii precoce facilitînd o serie de complicaţii cardio-renale, care sînt încă deasupra posibilităţilor actuale de tratament.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC. Trebuie de subliniat caracterul evolutiv lent şi progresiv al pielonefritei cronice, care neputînd fi influenţat prea mult prin tratament se termină, de cele mai multe ori, prin insuficienţă renală. Ceea ce trebuie ştiut este că ritmul de agravare este în general foarte lent. În această lungă perioadă evolutivă, bolnavul este la bunul plac al unui puseu acut, căruia îi poate supravieţui şi în urma căruia funcţiile renale nu se deteriorează prea mult. S-a demonstrat că repetarea clearance-urilor renale după ani şi ani de evoluţie arată rezultate aproape similare (11). Între debutul bolii şi moartea bolnavului se scurg zeci de ani, fapt ce determină ca o altă afecţiune să-i curme viaţa înainte de apariţia unei insuficienţe renale.

De cele mai multe ori, precizarea duratei de evoluţie este dificilă din cauza incertitudinii debutului bolii (mai ales în formele oligosimptomatice). Şi formele cronice de pielonefrită se pot vindeca. Vindecarea nu poate fi decretată imediat după negativarea uroculturilor (după tratament de 7—10 zile cu antibiotice), deoarece aşa cum a demonstrat Sanjurjo (104), deseori, după 3—5 uroculturi negative, apare o a 6-a pozitivă. Pentru acest motiv, afirmarea vindecării implică menţinerea unei urini sterile ani de zile după amendarea episodului acut. Vindecarea este o eventualitate rară chiar şi în cazurile tratate corect. În cele mai multe cazuri, se produce o ameliorare bacteriologică şi ulterior şi funcţională, cu condiţia ca tratamentul să fie început în faza leziunilor reversibile. Evoluţia spontană a pielonefritei cronice se face spre scleroză renală, cu instalarea insuficienţei renale cronice ireversibile (rinichi atrofic bilateral), în decurs de 10—15 ani. În pielonefritele cronice unilaterale, bolnavii pot muri prin una din complicaţiile obişnuite ale hipertensiunii arteriale (109). Evoluţia poate fi scurtată de unele complicaţii (metastaze septice, necroză papilară, peritonită acută) sau de prăbuşirea bruscă a funcţiilor renale în cursul unei exacerbări acute, a unei suprasolicitări funcţionale renale, sau pierderi de sare etc. Prognosticul pielonefritei cronice depinde de momentul începerii tratamentului şi de caracterul unilateral (prognostic bun) sau bilateral (prognostic rău). Trebuie de subliniat că chiar formele vindecate pot determina prin leziunile reziduale sclerotice instalarea hipertensiunii

arteriale şi a insuficienţei renale cronice progresive, ce au un prognostic rezervat.

TRATAMENTUL PIELONEFRITEI CRONICE

Dificultatea de a trata infecţiile urinare nu are nevoie de a mai fi reamintită. Ea este de multă vreme cunoscută şi cu tot progresul realizat în ultimele decenii în domeniul terapiei antimicrobiene, rămîne mai departe o problemă redutabilă mijloacelor noastre actuale. Frecvenţa mare a reşutelor după oprirea tratamentului demonstrează cu claritate greutatea de a se obţine o eradicare totală a populaţiei microbiene de la nivelul aparatului urinar. Infecţiile urinare, mult mai frecvente la femeie, implică o anchetă etiologică pentru depistarea unei cauze urologice. Din nefericire, o asemenea cauză nu este decît în mod cu totul excepţional întîlnită, ceea ce impune instituirea unor tratamente cu antibiotice, fără a se cunoaşte specificitatea reacţională a germenilor la ele. După cum se ştie, tratamentul pielonefritei cronice este incomparabil mai dificil şi mai ingrat decît cel al pielonefritei acute. El trebuie, cu toate acestea încercat întotdeauna, deoarece, deşi există numeroase dificultăţi şi eşecuri, epoca în care medicina intervenea prea puţin în evoluţia unei pielonefrite cronice a început a apune odată cu apariţia noilor agenţi antiinfecţioşi cu eficacitate terapeutică sporită. Nu există o schemă fixă comună de tratament a tuturor formelor cronice de pielonefrită. Nu se poate aplica acelaşi tratament unei pielonefrite la începutul evoluţiei ei şi la sfîrşitul ei, după cum nu se aplică aceeaşi schemă terapeutică diferitelor forme clinice şi etiopatogenice de pielonefrită cronică.

Tratamentul pielonefritei cronice trebuie să urmărească un triplu scop : *jugularea afecţiunii parenchimatoase* prin antibiotice, *suprimare sau corijarea parţială a factorilor predispozanţi, oprirea tulburărilor secundare disfuncţiei renale.*

Dat fiind faptul că pielonefrita cronică ocupă o situaţie aparte faţă de celelalte nefropatii din cauza relaţiilor sale cu o suferinţă urologică, factorii care intervin în apariţia şi evoluţia ei pot justifica uneori o intervenţie chirurgicală. Pentru aceste motive, în afară de tratamentul medical, pielonefrita cronică mai beneficiază şi de unul chirurgical, care va trebui schiţat în punctele sale cele mai importante.

TRATAMENTUL MEDICAL

a) *Tratamentul antibiotic şi chimioterapic al pielonefritei cronice.*

A încerca sterilizarea unei pielonefrite fără a lua în consideraţie corectarea unei anomalii urologice este o superficialitate medicală care poate fi criminală, dar şi corijarea unui obstacol sau anomalii anatomice fără a se preocupa de persistenţa unei infecţii cronice a parenchimului renal, înseamnă a lăsa bolnavul să meargă direct spre moarte (3). Reiese aşadar că tratamentul antimicrobian cel mai eficace al infecţiilor pielonefritice este o necesitate imperioasă indiferent de circumstanţele anatomice existente. În practică, eşecul tratamentului pielonefritelor cronice este frecvent. El se datoreşte unor factori care ţin de responsabilitatea medicilor, bacteriologilor şi, de cele mai multe ori, de indocilitatea şi lipsa de cooperare a bolnavilor, care în acest domeniu este cea mai flagrantă.

Se ştie că de multe ori este aproape imposibil de localizat sediul anatomic al infecţiei urinare, mai ales în cazurile în care există simultan focare multiple. Piurii îndelungate pot fi determinate de infecţii urinare joase. Cînd focarul supurativ este deschis în uretră, el se caracterizează prin predominanţa leucocitelor şi a microbilor în primul jet al fiecărei micţiuni. Cînd supuraţia se află deasupra sfincterului vezical, deosebirea dintre infecţiile urinare joase şi cele care se întovărăşesc de o pielonefrită este aproape imposibilă. Mai mult decît atît, o infecţie cronică localizată primitiv la nivelul inferior al tractusului urinar se poate extinde ulterior la bazinet şi parenchimul renal. Aceste fenomene se întîlnesc de obicei în refluxul vezico-ureteral. Aceste considerente impun în toate cazurile eradicarea oricărei infecţii urinare, fără a ne lăsa înşelaţi de eventualitatea deosebit de rară a existenţei unei infecţii definitiv localizate la nivelul inferior al aparatului urinar.

Produsele utilizate pentru tratamentul pielonefritei cronice sînt *sulfamidele* şi *antibioticele.* Agenţii antiinfecţioşi trebuie să răspundă la mai multe criterii (36) : *să fie eliminaţi în urină în cantitate importantă şi sub formă activă, să difuzeze în ţesutul interstiţial* şi să *posede pe lîngă acţiunea bacteriostatică şi una bactericidă.* Pe lîngă cele de mai sus, trebuie luaţi în considerare parametrii caracteristici pentru fiecare bolnav în parte, cum ar fi : *activitatea produsului în funcţie de pH-ul urinar, de forţa ionică, de concentraţia ureei, de legătura produsului medicamentos cu proteinele plasmatice* şi *de metabolismul produsului în funcţie de gradul insuficienţii renale.*

În prezent, se preferă pentru tratamentul pielonefritelor cronice necomplicate sulfamidele, datorită atît eficacităţii lor cît şi a costului relativ mai redus faţă de antibiotice. *Sulfamidele* şi *antibacterienele* cele mai utilizate sînt : a) *sulfametizolul* (rufol) se administrează per os, cîte 8 compr. a 500 mg pe zi, timp de 10—14 zile ; b) *sulfafurazol* (gantrisin) per os 6—8 comprimate ; c) *sulfametoxidiazina* (sulfametin, dulana, bayrena) prima zi cîte 4 comprimate a 500 mg, apoi, timp de 10—14 zile, cîte 2 comprimate ; d) *sulfame-*

toxazol (ganatol) cîte 4 comprimate de 500 mg pe zi ; e) *trimetoprime + sulfametoxizol* (bactrim, septrin, sumetrolime, poteseptyl) în prima zi 6 tablete, iar apoi, timp de 10—14 zile cîte 4 tablete pe zi ; *nitrofurantoina* (furadantine, furadoine) s-a dovedit a fi unul dintre derivații nitrofuranului de utilitate reală în tratamentul pielonefritelor. Dat fiind concentrația urinară mare și eliminarea sub formă activă prin urină, această substanță este superioară celorlalte medicamente antiinfecțioase folosite în infecțiile urinare. Se administrează per os în doze moderate de 3—6 comprimate timp de 7—10 zile. Dozele moderate sînt mai bine suportate ; dozele mari pot produce polinefrite ; g) *acidul nalidixic* (negram) se dă per os cîte 3—4 g zilnic timp de 7 zile și în mod cu totul excepțional, pînă la 20 zile. După o pauză de 15—30 zile, în care timp bolnavul poate primi altă medicație, se poate repeta cura. Negram-ul se poate administra și în cazurile cu insuficiență renală ; h) *metenamina* (mandelamina) se adiministrează per os în doze de 4 comprimate pe zi, timp de 10—20 zile ; i) *acidul oxolinic* (orotrate, gramurin) posedă o activitate bacteriostatică și bactericidă față de germenii obișnuit întîlniți în căile urinare (E. coli, proteus, klebsiella și stafilococul). Se administrează per os în cantitate de 1,5 g pe zi, în două prize egale, dimineața și seara. Este foarte bine tolerat.

Antibioticele cele mai utilizate în infecțiile urinare sînt : a) *ampicilina* (totapen, penbritine, pondociline) exercită un efect favorabil contra infecțiilor cu E. coli, entercoc și proteus. Rezistente sînt klebsiella și pseudomonas aeruginosa. Se administrează per os, în doze de 4 g pe zi, timp de 10—14 zile. În 66,7% din cazuri se obține sterilizarea urinei (108) ; b) *pivampicilina* este un derivat al ampicilinei, care se administrează per os, în doze de 2—3 g pe zi (41) (77) obținîndu-se sterilizări urinare în 70—80% din cazuri. Are o resorbție bună la nivelul intestinului (90%) față de ampicilină (40—60%) ; c) *carbencillin* (pyopen) exercită o acțiune favorabilă în infecțiile cu E. coli, proteus și enterococ. Klebsiella este rezistentă la acest medicament. Se administrează în injecții intravenoase în doze de 1 g la 2—4 ore sau 2 g la fiecare 8 ore. Poate determina urticarie și leziuni hepatice ; d) *oxacillina, cloxacillina, dicloxacillina* și *methicillina* se administrează în doze de 2—4 g/zi, în injecții intramusculare (foarte dureroase) sau în perfuzii intravenoase (63) (105) ; e) *colistina* (colymicine) se administrează cîte 3 milioane unități pe zi, pe cale intramusculară ; posedă toxicitate pentru rinichi ; f) *gentamicina* (gentillina, garamycin) se administrează intramuscular cîte 80 mg la intervale de 12—24 ore. Prezintă toxicitate pentru rinichi și nervul acustic ; g) *kanamcina* (kanamycin, kamycine) se administrează în doze de 1 g la fiecare 24 ore intramuscular ; h) *cefaloridina* (céporine, keflodin) se administrează pe cale intravenoasă sau intramusculară în doze de 2—4 g pe zi ; este nefrotoxică ; i) *thiamfenicolul* (thiophénicol) se administrează în doze de 2 g/zi, per os. După doze mari și prelungite se observă anemii ; j) *eritromicina* se administrează în doze de 1—2 g/24 ore per os. Poate determina tulburări digestive.

Alegerea medicamentului antiinfecțios depinde de germenul izolat în urină, care în 90% din cazurile întîlnite în ambulator sau 60% în cele din spital, este E. coli. Se pot întîlni, de asemenea : proteus, klebsiella, streptococul sau stafilococul. Determinarea sistematică a sensibilității germenilor la diferite medicamente a fost criticată, deoarece concentrația diferă in vitro și in vivo, însă antibiograma rămîne indicată.

Controlul bacteriologic al eficacității tratamentului este foarte important și permite diferențierea *reșutelor* (același germen), de *recidive* (germen diferit). Dacă este vorba de o pielonefrită cronică recentă, se va administra un tratament cu sulfamide timp de 8 zile, după care, un examen cito-bacteriologic și o antibiogramă vor permite corijarea tratamentului. Alegerea medicamentului se va face conform sensibilității germenilor. Durata tratamentului este controversată : de la 3 săptămîni la 6 luni. *Tratamentul pe termen scurt* se aplică la bolnavii cu bacteriurie asimptomatică, cistită, pusee acute de pielonefrită, însoțite de funcții renale normale. Bolnavii la care reapar simptomele de infecție urinară după terminarea tratamentului beneficiază de *terapia pe termen lung* (22). Același mod de tratament se aplică și indivizilor cu tendință la infecții urinare, precum și la cei cu diabet. Bucht (22) înțelege prin tratament pe termen scurt o perioadă variabilă între 3 săptămîni—3 luni. Dacă tratamentul depășește această limită, se numește pe termen lung. Această delimitare în timp este destul de arbitrară. Tratamentul pe termen scurt implică întrebuințarea aproape a tuturor antibioticelor existente cu excepția celor nefro și ototoxice. Tratamentul pe termen lung poate fi început cu antibiotice (chiar cu cele toxice) și continuat cu sulfamide, nitrofurantoin sau ampicilină (D. Fries) (36) obține rezultate bune administrînd prima săptămînă ampicilină, apoi, timp de 6 luni, secvențe de cîte o săptămînă de sulfamide, acid nalidixic, acid mandelic și septrin (bactrim). În toate cazurile, manipularea antibioticelor se va face în funcție de gradul insuficienței renale și în funcție de accidentele de acumulare.

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC. Dat fiind vorba de o afecțiune cronică, regimul de viață și de muncă nu va fi prea mult diferit de cel obișnuit, în afară de evitarea eforturilor fizice mari, a umezelii, frigului, factori ce pot agrava evoluția unei pielonefrite

cronice. *Regimul alimentar* va avea ca obiective menţinerea echilibrului energetic şi ponderal al organismului şi modificarea pH-ului urinar, pentru a susţine tratamentul antiinfecţios. Aceste obiective se pot realiza prin : a) *regim alimentar acidifiant* (carne, făinoase, brînză, ouă) alternînd la cîteva zile cu *alimente alcalinizante* (fructe, zarzavaturi, legume, lapte). Regimul trebuie să fie complet, variat, normoprotidic şi normocaloric şi în stare de a corecta deficienţele electrolitice (Na, Cl, Ca, K). Cantitatea de apă admisă trebuie să fie mai mare decît în mod normal (în medie 3 litri) : apă de băut, ape minerale, ceaiuri diuretice ; b) în cazul infecţiilor urinare cu urini alcaline, în afară de alimentaţia acidifiantă, se va corecta pH-ul urinar prin administrare de clorură de amoniu 3—4 g pe zi, limonadă fosforică şi metionină în doze de 8—12 g/24 ore. Medicaţia de mai sus nu se aplică la bolnavii cu insuficienţă renală.

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC. Pielonefrita cronică evoluează prin pusee succesive, care uneori, pot pune în pericol viaţa bolnavului. Puseele acute, în afară de antibiotice, necesită şi alte procedee energice cum ar fi de exemplu hemodializa, pentru a ieşi din perioada critică. În alte cazuri, se impune corectarea tulburărilor hidroelectrolitice şi acido-bazice. Dacă pielonefrita evoluează cu hipertensiune, se recurge la medicaţia antihipertensivă de tipul rezerpinei (hiposerpil), hidrazinoftalazinelor (hipazin) sau guanetidinelor. Se vor evita hipotensoarele cu acţiune brutală (ganglioplegicele) şi cele care reduc debitul sanguin renal. Se preferă din această cauză hipopresolul, apresolina, nepresolul. Din cauza dezavantajului acestor medicamente de a scădea debitul coronarian, este necesară asocierea lor cu coronaro-dilatatoare (agozol, persantin, intensain). O hipertensiune arterială moderată nu implică nici un fel de tratament. Deseori, pielonefrita cronică se însoţeşte de o anemie importantă, care necesită un tratament susţinut prin administrare de antibiotice (anemie infecţioasă), transfuzii de sînge (atenţie la hipertensiune !), preparate de fier, vit. B_{12} şi testosteron (efect eritropoetic). Vărsăturile pot însoţi evoluţia pielonefritei cronice, chiar şi în absenţa unei hiperazotemii. Ele apar mai frecvent dimineaţa. În scopul combaterii lor se vor administra antiemetizante (emetiral, largactil, stémetil, dramamine). Cefaleele sînt foarte frecvente şi foarte dificil de tratat din cauza rezistenţei lor la orice terapeutică. Ele cedează de obicei odată cu vărsăturile sau cu normalizarea tensiunii arteriale. Din cauza caracterului lor migrenoid, beneficiază de derivaţii secalei cornute (redergam, hydergine).

TRATAMENTUL PROFILACTIC constă în primul rînd din tratarea precoce şi corectă a pielonefritei acute, care în unele cazuri, o precede pe cea cronică. Odată apărută, pielonefrita cronică necesită luarea de măsuri, care să împiedice evoluţia ei spre insuficienţă renală cronică ireversibilă. Din această cauză, se vor lua măsuri pentru asanarea focarelor de infecţie şi îndepărtarea tuturor factorilor locali, care întreţin şi cronicizează procesul infecţios. Se vor lua următoarele măsuri (49) : a) *eradicarea infecţiilor* din regiunea ano-vulvară la femeie, b) *tratamentul constipaţiei cronice* pentru a împiedica apariţia sindromului entero-renal (Heitz-Boyer) ce favorizează resorbţii importante de colibacili din tractusul digestiv la rinichi, c) *tratarea unor afecţiuni care pot favoriza infecţia urinară :* litiaza renală, ureterală şi vezicală ; d) *tratamentul* ptozelor renale, cudurilor ureterale şi paraliziilor vezicale de origine neurologică, e) se vor *trata infecţiile uretro-prostatice,* hipertrofiile prostatice, stricturile uretrale şi malformaţiile căilor urinare. Se vor evita toate intervenţiile sîngerînde şi nesîngerînde în scop explorator sau terapeutic asupra căilor urinare, care chiar în condiţiile unei asepsii riguroase pot infecta aparatul urinar.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL are menirea de a corecta toate situaţiile în care se produce o stagnare a urinei datorită diferitelor obstrucţii pe căile urinare şi în cazul unei pielonefrite cronice unilaterale, cu rinichi mic sau pionefrozic, însoţit de hipertensiune arterială, însă cu rinichiul controlateral normal, nefrectomie. Tratamentul chirurgical are indicaţie în refluxul vezico-ureteral, în fistulele uretero şi vezico-intestinale, care alimentează căile urinare cu germeni de la nivelul intestinului şi în formele hematurice ale pielonefritei, enervarea şi decapsularea renală. (113) (128).

c) Necroza papilară sau medulară renală

Necroza papilară sau medulară renală este cunoscută în literatura medicală şi sub denumirele de pielonefrită necrotizantă, papilită renală necrotizantă, necroză medulară renală (7) (10). A fost descrisă anatomo-patologic în 1877 de Friedreich, însă primul caz clinic a fost raportat de abia în 1931 de Schöner. Este o afecţiune mai mult anatomică decît clinică, caracterizată prin distrugerea ischemică a medularei renale şi asocierea cu procese inflamatorii. Boala este rareori izolată şi se grefează cel mai adesea pe o pielonefrită cronică. Se întîlneşte cel mai frecvent la femei şi la diabetici (1). Frecvenţa bolii este greu de precizat. Zollinger (19) o găseşte la 0,5% din rinichii examinaţi şi la 4,4% dintre bolnavii cu pielonefrită. Whitehouse şi

colaboratorii (18) o întîlnesc la 1/1296 bolnavi, iar în nefrita interstiţială cronică prin fenacetină, proporţia urcă pînă la 28,8% (9). Bernstein şi colaboratorii arată că 4% din decesele nou-născuţilor se datorează necrozei medulare renale pure sau asociate cu necroză corticală (3).

ETIOPATOGENIE. Apariţia bolii la adulţi se datoreşte prezenţei a 4 factori etiologici : pielonefrita, diabetul zaharat, nefrita interstiţială cronică şi obstrucţiile urinare. La nou-născuţi, boala este favorizată de prezenţa sindromului de şoc neo-natal (13) (8) (16). Necroza medulară se datorează unei ischemii medulare care nu poate fi explicată totdeauna. Se admite rolul activ jucat de hidronefroză (12), de infiltraţia interstiţială, de arterioscleroză sau de spasme toxi-infecţioase. Pînă în prezent nu este precizată patogeneza bolii. Cercetările experimentale au putut reproduce boala prin diferite manevre şi substanţe toxice (infecţii, ligatura venei renale, administrare de epinefrină, de serotonină etc.). În toate aceste experienţe, rezultatul a fost reproducerea unei necroze papilare cu aspect identic în toate formele, caracterizat atît prin necroza ţesutului medular cît şi prin existenţa unor trombi venoşi şi capilari (4) (11) (17). Aceste lezionări sînt determinate de tulburări vasculare renale datorită rolului pe care-l joacă diferiţi factori etiologici. Se crede că suferinţa vasculară are loc în teritoriul venos renal. Această ipoteză se bazează pe prezenţa microtrombilor în vene şi în capilare în toate condiţiile experimentale şi în timpul ligaturilor pe venele renale. Mulţi autori afirmă că tulburarea vasculară duce la o ischemie prin alterări ale circulaţiei în teritoriul arterial (4) (13) (19).

ANATOMIE PATOLOGICĂ. Se descriu două forme : *forma papilară* în care necroza interesează întreaga piramidă şi în care suprafaţa papilară este întotdeauna interesată şi *forma medulară* în care leziunile încep într-una sau mai multe zone ale substanţei piramidei. Aceste zone de necroză se pot uni putînd fi expulzate în calice prin aşa-zisul „canal al sinusului". În aceste cazuri, cavitatea medulară nou-formată comunică cu calicele prin „sinusul papilar". Histopatologic se observă că leziunea interesează îndeosebi mai multe papile care se prezintă ca teritorii infarctate, cu necroză tubulară şi supuraţie interstiţială. Papila este sediul unei necroze ischemice tipice, cu arhitectura tubulară păstrată, în afară de o degenerare moderată a celulelor tubulare. Zona de separare este deseori netă, alteori abia schiţată. Ea poate fi sediul unei infiltraţii limfoplasmocitare cu microtrombi. Interstiţiul este edematiat şi presărat cu numeroase zone reparatorii. Procesul reparator poate interesa orificiile canalelor lui Bellini, putînd determina oligurie şi insuficienţă renală. În afară de leziunile de mai sus, mai pot fi întîlnite microabcese corticale, leziuni de pielonefrită acută şi cronică şi diferite aspecte de leziuni obstructive ale căilor urinare.

SIMPTOMATOLOGIE. Tabloul clinic este nespecific, în mare parte variat şi marcat de pielonefrita coexistentă. Variabilitatea aspectelor clinice se datoreşte atît factorilor etiopatogenici, care determină apariţia leziunilor cît şi gradului lor de extensie. Deseori, boala se manifestă printr-o durere lombară însoţită de disurie, polakiurie, hematurie recidivantă şi hiperazotemie latentă şi progresivă, ce apare în cursul unei stări infecţioase febrile. Numai rareori se întîlneşte tabloul clasic manifestat sub aspectul unei colici renale (obstrucţia ureterului prin vîrful papilei), stare septicemică gravă, proteinurie, hematurie, piurie, anurie şi azotemie rapid progresivă, comă şi moarte (6).

În unele cazuri, aspectul clinic se reduce la agravarea brutală a unei pielonefrite cronice, care evolua pînă atunci silenţios. Alteori, mult mai rar, se asistă la instalarea unei come uremice nejustificate sau a unei come acidocetozice ce nu cedează în urma corectării tulburărilor hidro-electrolitice, evoluînd progresiv spre uremie, în pofida absenţei semnelor de leziune tubulară acută sau de şoc. Trebuie avută în vedere posibilitatea unei necroze papilare la orice diabetic arterioscleros, atunci cînd urina conţine în mod brusc leucocite, hematii şi proteine sau cînd diabeticul devine dificil de echilibrat (14). În toate cazurile, examenul de urină arată o creştere importantă a proteinuriei şi piuriei, precum şi a hematuriei, iar la diabetici, a glicozuriei. Urocultura pune în evidenţă de obicei colibacilul şi stafilococul auriu.

Cu substanţele opacefiante actuale, urografia este permisă chiar şi în cazurile în care filtraţia glomerulară şi secreţia tubulară sînt reduse cu 70% (6) (5). Aspectele radiologice diferă în forma papilară şi cea medulară. În forma papilară, la început se observă neregularităţi ale cupei calicale. Ulterior, odată cu instalarea necrozei şi a procesului de sechestrare, substanţa pătrunde în jurul ariei de necroză formînd canale ale sinusului şi imagini tipice" în arcadă" sau „în inel". Defecte de umplere apar cînd papila este expulzată şi reţinută în bazinet. În forma medulară, urograma rămîne normală pînă în momentul cînd substanţa de contrast pătrunde în papilă, în aria de necroză, formînd canale ale sinusurilor.

FORME CLINICE. În raport cu intensitatea simptomatologiei clinice şi durata evoluţiei, necroza papilară se separă în 3 forme cli-

nice (6) : a) *forma acută* se întîlneşte în circa 4% din cazuri. Se caracterizează printr-o simptomatologie asemănătoare pielonefritei supraacute, prezentînd o stare septicemică gravă însoţită de anurie, hipertensiune, comă uremică şi moarte. Este rezistentă la orice terapeutică şi are un prognostic infaust. b) *forma subacută* are o simptomatologie mai puţin violentă, manifestîndu-se cu semnele unei pielonefrite acutizate. Evoluează săptămîni sau luni de zile, în care perioadă apar hematurie şi colici şi în final, se termină cu un puseu acut. c) *forma cronică* se manifestă prin semne clinice moderate, care îmbracă caractere acute numai la intervale lungi. Tabloul clinic se caracterizează atunci prin febră, dureri lombare, hematurie, polakiurie, disurie, oligurie, hiperazotemie. Cînd papila necrozată se elimină prin căile urinare superioare, pot apare colici renale violente.

În funcţie de tabloul simptomatologic, necroza papilară se mai separă în *forme septicemice, forme azotemice, forme dureroase* şi *forme hematurice.*

În raport cu *asocierea necrozei papilare cu alte afecţiuni* se descriu a) *forme asociate cu o pielonefrită, diabet sau obstrucţie urinară* (se caracterizează prin existenţa unui focar parcelar afectînd de obicei o piramidă sau chiar o papilă) şi *forme asociate cu o nefrită interstiţială cronică* (fenacetină), ce se caracterizează prin existenţa unui proces necrotic difuz ce ocupă întreaga medulară renală. Aceste forme îmbracă o evoluţie subacută sau cronică (15).

După *localizarea procesului patologic* se descriu : forme *unilaterale* şi forme *bilaterale,* forme *papilare* şi forme *medulare.*

DIAGNOSTIC. Lipsa de specificitate a semnelor clinice face aproape imposibilă diagnosticarea necrozei papilare în timpul vieţii. Examenul radiologic poate ajuta punerea diagnosticului atunci cînd furnizează aspecte caracteristice şi este însoţit de existenţa unor elemente simptomatologice clinice. Diagnosticul poate fi sugerat de următoarele fapte : a) *exacerbarea unei infecţii urinare cronice* după manevre urologice, care răspunde greu la orice terapeutică antiinfecţioasă, b) *apariţia bruscă la un diabetic* a leucocituriei, hematuriei, proteinuriei, oligo-anuriei şi hiperzotemiei, c) *diabeticii care se echilibrează foarte greu,* d) *uropatiile cronice care prezintă brusc semne fulminante de infecţie urinară,* e) bolnavi cu *colică renală însoţită de hematurie,* f) *imagini radiologice tipice de necroză papilară sau de calculi opaci* cu centrul radiotransparent, g) *bolnavi care au abuzat* multă vreme *de tratament cu fenacetină.*

Certitudinea diagnosticului intra vitam o dă numai : *eliminarea unor fragmente de ţesut renal* cu arhitectura specifică a unei papile, prezenţa unor *semne radiologice tipice de necroză papilară,* depistarea în cursul intervenţiei chirurgicale pentru nefrectomie a necrozei papilare.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se face cu pielonefrita acută (răspuns terapeutic prompt, funcţiile renale moderat alterate şi semne radiologice tipice), cu *abcesul perinefretic* (bombare lombară, dureri, unilateralitate), cu *tromboza sau embolia arterei renale,* cu *tromboza venei renale.* În formele în care hematuria este importantă şi semnele radiologice arată un aspect cavitar, se face diagnosticul cu *cancerul şi tuberculoza renală.* În formele dureroase de boală, poate intra în discuţie şi *calculoza urinară.* Calculii radiopaci în litiaza renală sînt ovali, triunghiulari sau rotunzi, pe cînd în necroza papilară incrustată ei sînt neregulaţi, angulaţi şi cu centrul radiotransparent.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC. În peste 70% din cazuri, evoluţia este mortală. Introducerea noilor mijloace de diagnostic şi terapie nu au modificat decît foarte puţin prognosticul. Majoritatea cazurilor cu evoluţie favorabilă s-au înregistrat după nefrectomie. Alte terapeutici nu au realizat decît o prelungire a evoluţiei bolii.

TRATAMENT. Tratamentul preventiv este cel mai important. El constă din profilaxia pielonefritei, controlul riguros al diabetului, îndepărtarea obstrucţiilor urinare şi a utilizării fenacetinei. Tratamentul curativ constă din administrare de antibiotice, reechilibrare hidroelectrolitică şi regim hipoprotidic. Pîtel a obţinut vindecări în 72% din cazurile de necroză papilară unilaterală prin nefrectomie totală sau parţială, la bolnavii cu stare generală nu prea gravă (13).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Allen A. C. :* The kidney. Grune and Stratton, 1951 ; 2. *Baker S. :* Brit. J. Urol., 1959, 31, 53 ; 3. *Bernstein J., Mayer R. :* J. Ped. 1961, 59, 657 ; 4. *Beswick I., Schatzki S. :* Arch. Path., 1960, 56, 14 ; 5. *Birzu I., Sava V. :* Substanţe de contrast radiopace iodate. Edit. Medicală Buc. 1973 ; 6. *Dimitriu C. C., Beroniade V. :* Nefrologie. Edit. Medicală Buc. 1963 ; 7. *Garret A., Norris M., Vellias F. :* J. Urol., 1954, 72, 609 ; 8. *Huttingen N. :* Acta Chir. Scand., 1958, 155, 89 ; 9. *Lindeneg O., Fischer S., Pedersen J., Nissen N. :* Acta Med. Scand., 1959, 165, 321 ; 10. *Mandel E. E. :* Amer. J. Med., 1952, 13, 322 ; 11. *Mc. Donald A. :* Am. J. Path. 1959, 35, 297 ; 12. *Muirhead E. :* JAMA, 1950, 142, 627 ; 13. *Pîtel A. :* Urologhia, 1961, 1, 3 ; 14. *Reubi F. :* Néphrologie Clinique, 1961 ; 15. *Rutner A. :* J. Urol. 1961, 85, 462 ; 16. *Taft L. :* Austral. Ann. Med. 1965, 6, 133.

d) Pielonefritele gravidice

Sub termenul de pielonefrită gravidică se înțelege, în general, o infecție înaltă a căilor urinare survenită în cursul perioadei gravido-puerperale. Infecția urinară în cursul sarcinii este o eventualitate foarte des întîlnită și influența ei asupra prematurității, bănuită de mult timp, este astăzi pe deplin confirmată.

Incidență. Toate statisticile arată că infecțiile urinare patente se întîlnesc la 1% din femeile însărcinate și cele latente în 5—6% din cazuri. În aceste cifre nu sînt incluse o serie de mici tulburări urinare cum ar fi polakiuriile, cistalgiile etc., ci numai infecțiile urinare propriu-zise. Frecvența infecțiilor urinare la gravide are mai multe explicații. Fragilitatea femeii însărcinate la infecții nu poate explica totul. Se pare că un rol important îl are terenul urologic special. Astfel, dacă se examinează o urografie la o femeie însărcinată (acest examen nu este permis decît în mod excepțional), se observă o serie de modificări ale arborelui urinar, cum ar fi o dilatare a bazinetului și o îngustare a sifonului pe care-l face în partea sa inferioară. Pe clișeele tardive, urina se evacuează lent. Se remarcă de asemenea o dilatare a ureterelor în partea lor superioară, deasupra strîmtorii superioare. Există de asemenea atonie și lipsă de peristaltism, mai ales de partea dreaptă. Nefrograma radioizotopică arată o eliminare lentă. Capacitatea pielo-ureterală poate fi mărită de 5 ori față de normal.

ETIOPATOGENIE. Germenii cel mai frecvent întîlniți sînt : E. coli în 60% din cazuri, enterobacter 13%, proteus 9% și klebsiella în 1,5%. Frecvența bacteriuriei crește cu numărul sarcinilor, oscilînd între 5% la primipare și 7% la multipare. Se pare că numărul sarcinilor are mai puțină importanță în această privință, decît vîrsta. Incidența infecțiilor urinare crește odată cu vîrsta. Reiese așadar că rolul absolut al sarcinii în apariția bacteriuriei este pe departe de a fi elucidat. Se pare că sarcina nu joacă decît rolul favorizant și în multe cazuri, revelator al unei infecții urinare preexistente. Sarcina, determinînd femeia să se consulte, duce la descoperirea unei bacteriurii, care ar fi putut exista anterior ei.

Modificările de la nivelul căilor urinare din cursul sarcinii pot fi explicate prin 2 teorii opuse : *teoria mecanică* și *teoria hormonală.*

Teoria mecanică, care este cea mai veche, admite că uterul gravidic ar comprima căile urinare inferioare provocînd o atonie și o retenție en amont. Sprijinirea uterului gravid pe strîmtoarea superioară ar explica de asemenea faptul, de ce dilatarea nu există decît deasupra acestui nivel. Ablația foetusului la animale și nemodificarea aspectelor urografice la femeie încă mult timp după naștere, par a infirma această teorie veche și simplistă.

După *teoria hormonală,* atonia, hipomotilitatea și retenția s-ar datora acțiunii progesteronului asupra fibrei netede.

O explicație eclectică (Schrameck) admite că modificările căilor urinare din sarcină s-ar datora atît acțiunii factorilor mecanici cît și celor hormonali.

Germenii microbieni pot pătrunde la nivelul aparatului urinar pe două căi : *calea circulatorie* (hematogenă) și *calea ascendentă* (urologică). Calea circulatorie a fost de multă vreme acceptată bazîndu-se pe o serie de cercetători care au descoperit colibacili în sîngele circulant al femeilor gravide atinse de pielită acută și pe frecvența deosebit de mare a infecției intestinale și existența unui ciclu entero-renal al colibacilului (sindromul Heitz-Boyer). Calea ascendentă sau urologică este cea mai admisă astăzi. Potrivit acestei teorii, s-ar produce mai întîi o pătrundere a germenilor în vezică, traversînd uretra. Pentru infectarea ureterelor și a parenchimului renal, este, din acest moment, necesară existența unui reflux vezico-ureteral.

SIMPTOMATOLOGIE ȘI COMPLICAȚII. Infecțiile urinare din timpul gravidității prezintă două feluri de complicații : *maternale* și *foetale. Complicațiile maternale* sînt : 1. *cistitele* se manifestă prin simptomele caracteristice. Cel mai important simptom este polakiuria, facilitată și de compresiunea pe care o exercită uterul gravid asupra vizicii. Se mai observă de asemenea piurie și usturimi micționale. 2. *pielonefrita* acută apare mai frecvent după luna a 4-a de sarcină sau imediat după naștere. Numai 1% din femeile nebacteriene fac pielonefrită acută în cursul sarcinii. Se manifestă clinic prin toate semnele pielonefritei acute. Boala reacționează de obicei bine la tratamentul antiinfecțios. Unele cazuri sînt mai rezistente și necesită un tratament de lungă durată. În general, prognosticul este bun. Trebuesc făcute două rezerve : declanșarea unei nașteri premature și crearea unor sechele renale definitive, care se traduc prin simptomatologia clasică a pielonefritei cronice. Diagnosticul diferențial se face, mai ales în formele atenuate și atipice, cu alte inflamații urinare determinate de infectarea unei litiaze renale (frecventă în cursul sarcinii) sau cu o tuberculoză renală (aceasta necesită căutarea bacilului Koch în urini). 3. *pielonefrita supraacută* este astăzi mai rar întîlnită decît în trecut cînd îmbrăca aspectul unei *pielonefrite gravido-toxice* sau *septicemie cu hepato-nefrită,* care ducea

inexorabil la decesul femeii gravide. În prezent, numai formele relativ grave, care sînt rezistente la primul antibiotic utilizat, pot îmbrăca uneori acest aspect clinic. 4. *pielonefrita cronică* poate succede celei acute. Ea poate apare însă, de asemenea, și d'emblée. Astfel, multe femei bacteriurice nu fac accidente acute, ci prezintă în cursul gravidității semne de pielonefrită cronică. În forma sa obișnuită, pielonefrita acută se vindecă, chiar fără sechele. Totuși, există forme recidivante în cursul sarcinii sau după naștere și după nașteri succesive. La acestea trebuie suspectată existența pielonefritei cronice și căutată simptomatologia ei. În absența semnelor clinice și urinare patente și a unei urografii intravenoase (contraindicată în sarcină), diagnosticul de pielonefrită poate fi pus și pe baza testelor imunologice. Se știe că infecțiile vezicale nu antrenează nici un fel de reacție imunitară din partea organismului, spre deosebire de infecțiile căilor excretorii superioare. Existența unor anticorpi antibacterieni specifici germenilor conținuți în urină este o dovadă a atingerii infecțioase a rinichiului. 5. în timp ce rolul infecției urinare în *geneza toxemiei gravidice* pare a fi foarte îndoielnic, mult mai plauzibilă este apariția în cursul sarcinii a *bacteriuriei însoțite de anemie.*

Complicațiile foetale. În general, prognosticul foetal al infecțiilor urinare este bun : boala se vindecă, nașterea are loc la termen și foetusul urmează creșterea normală. În unele cazuri, mai ales în formele hiperpiretice, se observă nașteri premature, moartea fătului în uter, avorturi spontane și mortalitate neonatală. Aceste complicații nu pot pierde din importanță numai prin tratamentul piuriei.

Tratament. Nocivitatea bacteriuriei în cursul sarcinii este bine stabilită și singura metodă de tratament este cea antibacteriană. Eficacitatea acestui tratament este foarte mare. El constă din administrare de antibiotice cu toxicitate redusă. Principiul general al tratamentului constă în administrarea produselor per os, în mai multe prize zilnice. În cazurile grave, este absolut necesară analiza bacteriologică a germenului și testarea sensibilității lui. După faza acută, trebuie cercetată piuria persistentă. Este bine ca orice pielită să fie tratată în continuare cu dezinfectante urinare de genul albastrului de metilen, fenazopiridină sau mandelat de hexametilentetramină. Tratamentul urologic este indicat numai în caz de retenție purulentă în bazinet. Tratamentul preventiv adevărat constă în depistarea formelor latente de infecție urinară, mai ales la femeile suspectate sau amenințate de ea. După tratament și anchetă urologică se va efectua, la 3 luni de la naștere, o urografie. Această perioadă este necesară vindecării leziunilor renale determinate de infecția urinară din timpul sarcinii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Arvis G., Fries D. :* Vie Médicale, 1975/2, 355 ; 2. *Lewin D. :* Gaz Méd. de France, 1973, 13, 2215 ; 3. *Schrameck E. :* Vie Médicale, 1975, 6, 2, 399.

C. NEFRITELE INTERSTIȚIALE GRANULOMATOASE

1. Tuberculoza interstițială renală

Tuberculoza interstițială renală reprezintă una dintre cele mai frecvente localizări ale tuberculozei. Infecția tuberculoasă renală este de obicei secundară tuberculozei pulmonare sau a altor organe, se asociază cu malformațiile congenitale (rinichi polichistic, rinichi în potcoavă) și cu unele afecțiuni care favorizează localizarea renală a procesului tuberculos : embolii renale, traumatisme și tulburări circulatorii renale. Căile de propagare a infecției tuberculoase la rinichi sînt : calea hematogenă, calea limfatică, calea ascendentă pe calea uretrei posterioare sau de la organele genitale și prin extindere directă de la organele vecine. Din punct de vedere histopatologic, se disting următoarele aspecte : a) *tuberculoză miliară embolică.* Se caracterizează prin granulații constituite din mai mulți foliculi tipici situați în afara glomerulilor, în vecinătatea tubilor contorți. b) *tuberculoza metastatică* se prezintă sub forma unuia sau mai multor noduli cu diametrul de 1—2 cm situați în corticală, la baza piramidelor sau în medulară. c) *tuberculoza ulcero-cazeoasă* se prezintă polimorf, prin leziuni renale distructive, mai ales în medulară, în piramide sau în vecinătatea bolții vasculare suprapiramidale. d) *infarctul renal tuberculos* este rar întîlnit și apare în urma unei arteriolite tuberculoase de origine hematogenă. e) *atrofia renală tuberculoasă* este determinată prin compresiunea parenchimului renal de către formațiuni cavitare tuberculoase cu conținut mastic sau purulent. Fig. 71. Fig. 72.

Simptomatologie. Nu există o concordanță între leziunile renale și simptomatologia clinică. Datorită acestui fapt, bolnavii cu tuberculoză renală consultă un medic abia în faza înaintată a bolii sau cînd alte afecțiuni agravează procesul tuberculos renal preexistent. Simptomele generale pot uneori lipsi, iar febra și starea subfebrilă caracteristică tuberculozei poate fi absentă. La examenul obiectiv, palparea regiunii lombare poate provoca dureri, însă rinichiul nu devine palpabil decît cînd se instalează o pionefroză sau o perinefrită sclerolipomatoasă. Punctele ureterale sînt sensibile ; la fel

vezica urinară. Este necesară în totdeauna efectuarea unui examen genital. Date importante pentru diagnosticul afecțiunii furnizează următoarele simptome : a) *hematuria* este totală, nu se însoțește de dureri și nu cedează la repaos. Ea poate varia ca intensitate de la o hematurie microscopică la una macroscopică. b) *piuria* constituie simptomul inițial și esențial. Se datorește comunicării focarelor tuberculoase cu căile urinare. Ea este totală și urinele își păstrează reacția acidă, deoarece bacilul Koch împiedică fermentația amoniacală. c) *cistita* este semnul revelator și frecvent în tuberculoza interstițială renală. Caracterul dominant al cistitei tuberculoase este permanența și rezistența la orice fel de tratament simptomatic. Se manifestă prin polakiurie, uneori enurezis, dureri cîteodată destul de violente, senzații de arsură și necesitate imperioasă de a urina. d) *în sînge* se întîlnește o leucocitoză ; accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor, creșterea alfa$_2$-globulinelor și o anemie moderată. e) *în urină* (efectuată la bărbați după masaj prostatic) se pune în evidență proteinurie, piurie și hematurie. Semn sigur pentru diagnostic este punerea în evidență a bacilului Koch (frotiu cu colorația Ziehl-Nielsen, în culturi pe mediul lui Loewenstein, inoculare la cobai sau prin testul Ellermann). *Examenul radiologic* și îndeosebi urografia poate aduce date prețioase pentru diagnostic. Pe urografie se pot evidenția imagini caracteristice (strîmtorări pielocaliceale și o cavernă peribazinetală) și imagini necaracteristice (cavități intraparenchimatoase, imagini de distensie ale căilor urinare și rinichi exclus). Urografia mai poate pune în evidență o vezică urinară cu contur neregulat și uneori atît de mică, încît nu depășește mărimea unei nuci. Se întîmplă deseori ca urografia să fie normală chiar cînd există leziuni renale tuberculoase evidente. Diagnosticul radiologic capătă certitudine numai cînd există și bacilurie. Pielografia și cistografia trebuiesc rezervate numai cînd celelalte mijloace de explorare nu au putut pune un diagnostic precis. Pielografia poate evidenția eroziuni ale papilelor renale, iar cistoscopia, leziuni specifice și nespecifice de tuberculoză. Examenul separat al fiecărui rinichi (separarea de urini) poate stabili cu exactitate leziunile și valoarea funcțională a fiecărui rinichi în parte. El este folositor înainte de nefrectomie.

EVOLUȚIE. Evoluția clinică este în general remitentă cu perioade de exacerbare sau de remisie de durată variabilă. Tuberculoza renală nu se vindecă spontan, dat fiind că boala prezintă focare multiple și, chiar dacă unele au tendința de a se vindeca prin scleroză, altele își continuă evoluția.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ
(Nefropatiile interstițiale)

1. *Aleksandrow D., Wyszancka W. :* Pol. Arch. Med. Wewnet, 1959, 29, 4, 91 ; 2. *Antoine B., Maisonnet M., Maisonnet J. :* Vie méd. 1964, 45, 1409 ; 3. *Antoine B., Maisonnet M. :* Cahiers du Collège de Méd., 1967, 8, 669 ; 4. *Allen A. C. :* The Kidney. Grune and Stratton, 1951 ; 5. *Arvis G., Fries D. :* Vie méd., 1975/2, 355 ; 6. *Arvis G., Fries D. :* Vie méd., 1975, 341 ; 7. *Arvis G. :* Vie méd., 1975, 2, 371 ; 8. *Fries D. :* Vie méd., 1975/2, 343 ; 9. *Barduagni S. :* Riv. Ist. Ospi. di Milano, 1963, LVIII, 1, 67 ; 10. *Berceanu S., Lilis M. :* Probleme de actualitate în medicina internă. București, 1960, p. 75 ; 11. *Berceanu St., Iliescu V., Degeratu T. :* Med., Int., 1959, 4, 537 ; 12. *Bertrand-Fontaine T., Schneider J. J. :* J. Néphrol-Urol., 1954, 60, 729 ; 13. *Berning H. :* Dtsche Med. 1967, 3, 118 ; 14. *Berning H., Walter J. :* Z. Klin. Med., 1951, 148, 542 ; 15. *Bell E. T. :* Renal Diseases. Lea and Febiger. 1950 ; 16. *Birchall R. :* Amer. J. Med., 1960, 28, 501 ; 17. *Birzu ., Sava V. :* Substanțe de contract radiopace iodate, 1973 ; 18. *Borjanovic S. :* Glos Hig. Inst., 1959, 3, 25 ; 19. *Bulic F., Korac M. :* Glas. Hig. Inst., 1959, 1, 27 ; 20. *Brod J. :* Proc. Ath Int. Congr. Nephrol., 1969, vol. 3 ; 21. *Brod. J. :* Chronische Pyelonephritis. Berlin, 1957 ; 22. *Bucht H. :* Proc. IV Int. Congr. Neprhologie, 1969, vol. 3 ; 23. *Buwer J. :* J. Med., 1969, 4, 223 ; 24. *Cattel W. R., Leford M. J.:* Brit. Med. J.,1963, 1, 97 ; 25. *Cecil C. N., Brainerd H., Clanck R., Scaperone M. :* Clin. Res., 1956, 4, 66 ; 26. *Clair E., Cox M. D. :* Méd. Prat., 1974, 3, 105 ; 27. *Clabaugh G., Rhoades P. S., Adair D. M. :* J. Lab. Clin. Med., 1959, 54, 738; 28. *Conn H. :* Current Therapy. 1969 ; 29. *Cottier U., Straussak A. :* Schweiz. med. Wschr., 1958, 88, 463 ; 30. *Cohen J. :* Clin. Proc. Child Hosp., 1955, 11, 38 ; 31. *Crăciun E., Pambuccian G. :* Morfologie normală și patologică. 1958, 2, 105 ; 32. *Crauss J. :* Med. Wschr. Bur., 1977, 3, 115 ; 33. *Danilovic V. :* Brit. Med. J., 1958, 1, 27 ; 34. *Dimitriu C. C., Beroniade V. :* Nefrologie, 1963 ; 35. *Enticknap J. B. :* Lancet, 1952, II, 458 ; 36. *Friess D. :* Vie Méd., 1975, 2, 379 ; 37. *Friedhoffer J. :* Dsch., Med., 1963, 2, 11 ; 38. *Friess D. :* Vie Méd., 1975, 2, 360 ; 39. *Fries D. :* Vie Méd., 1975, 2, 343 ; 40. *Gardner F. H. :* J. Lab. Clin. Med., 1953, 41, 56 ; 41. *Gorbach H. C. :* Therapie Woche, 1973, 2 935 ; 42. *Görlich G. :* Am. J. Med., 1947, 3, 22 ; 43. *Gorill R. H. :* J. Path. Bact., 1956, 72, 59 ; 44. *Heusler L. :* Deutch. Med. Wschr., 1957, 82, 202; 45. *Hickel R., Vanzanges P. :* Sem. hôp. Paris, 1960, 36, 809 ; 46. *Hierman F., Hutch J. :* J. Urol., 1962, 87, 230 ; 47. *Huvos A., Rocha H. :* New. Engl. J. Med., 1959, 261, 1 213 ; 48. *Hutt M., Chalmers J. :* Lancet, 1961, 1, 351 ; 49. *Ionescu-Amza G. :* Vademecum terapeuetic Edit. Med., 1971; 50. *Ivanov L. :* Sov. Medit., 1956, 9, 7 ; 51. *Jochims J. :* Mschr Kinderh., 7958, 106, 180 ; 52. *Joiner C. L., Thorne M. :* Lancet, 1952, 11, 454 ; 53. *Kass E. H. :* Amer. J. Med., 1955, 18, 764 ; 54. *Kass E. H. :* Arch. Intern. Med., 1957, 100, 709 ; 55. *Kass E. H.:* Trans. Ass. Am. Physicians, 1956, 69, 56 ; 56. *Katz Y., Bourdo S. Moore R. :* Lancet, 1962, 1, 1 140 ; 57. *Katz Y., Velasquez A. :* Lancet, 1962, 1. 1 144 ; 58. *Kimmelstiel P., Kimo J. :* Am. J. Med., 1961, 30, 589 ; 59. *Lattimer J. K., Seneca H., Zinser H. :* JAMA, 1959, 170, 939 ; 60. *Lăzărescu R. :* Contribuții la studiul nefropatitei endemice în Româ-

nia. Teză doctorat. I.M.F. Buc., 1966 ; 61. *Lasch F. :* Wiener Klin Wschr., 1958, 70, 701 ; 62. *Larcan A., Rauber G., Huriet C. :* J. Urol. Néphrol., 1961, 67, 78 ; 63. *Levit B. :* Clin. Pharm. Therap., 1964, 5, 301 ; 64. *Linneweh F. :* Deutch. med. Wschr., 1957, 82, 438 ; 65. *Little P. J., De Wardener H. E. :* Lancet, 1962, 1, 1 145 ; 66. *Little P. J.:* Lancet, 1962, 1 149 ; 67. *Linneweh F. :* Deutsche med. Wschr., 1957, 82, 369; 68. *Linower S. :* Aus. J. Med. Chir., 1969, 7, 3; 69. *Marshall A. G. :* Path. Bact., 1956, 71, 95 ; 70. *Marwell A. :* Sing. J. Med. 1963, 3, 433 ; 71. *Meritt A. D., Sandford J. :* J. Lab. Clin. Med., 1958, 52, 463 ; 72. *Michie A., Michie C. :* Amer. J. Med., 1957, 22, 179; 73. *Michon P., Larcan A. :* Presse méd., 1960, 68, 309 ; 74. *Mouzon R. C., Milne N. D. :* Clin. Res. Proc., 1957, 5, 190 ; 76. *Mulford D. :* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, 88, 177 ; 77. *Noky A. :* Med. Monatschr., 1974, 24, 175. 78. *Mussbaum H., Bernard W. :* New. Engl., J. Med., 1952, 246, 289 ; 79. *Oberling C. :* Ann. Anat. Path., 1924, 1, 217 ; 80. *Obermann J. :* Chin. Med. J., 1947, 3, 24 ; 81. *Perera G., Haclig A. :* Circulation, 1952, 6, 549; 82. *Pearson M., Houghton B. :* Lancet, 1958, 2, 128 ; 83. *Popescu I., Ciobanu V. :* Med. Internă, 1957, 12, 1 803 ; 84. *Popescu I. ,Ciobanu V. :* Sem. Hôp., 1958, 34, 175. 85. *Popp A., Geisberger H. :* Wien. Med. Wschr., 1952, 102, 831 ; 86. *Prát V., Benesova D., Pavkova L. :* Acta Med., Scand,, 1959, 165, 305 ; 87. *Prát V., Benesova D., Cervinka F. :* Brit. J., Urol., 1961, 33, 121 ; 88. *Prigal S., Dubos R. :* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 93, 340 ; 89. *Prowka J. :* Aus. J. Med. Exp., 1963, 2, 14 ; 90. *Puchlev A., Popova N. :* Schweiz med. Wschr., 1961, 91, 751 ; 91. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson C-ie, 1972 ; 92. *Reubi F. :* J. d'Urol., 1954, 60, 816 ; 93. *Reubi F.:* Pharmac. Acta Helv., 1958, 33, 703 ; 94. *Reubi F. :* Therapie Umschau, 1978, 221 ; 95. *Raaschow F. :* Shronic Pyelonephritis. Munskgaard, 1948 ; 96. *Reizelman S. D. :* Klin. Mediț., 1959, 37, 2 ; 97. *Relman A. S.:* Some clinical aspects of chronic pyelonephritis. Little-Brown, 1960, p. 355 ; 98. *Reubi F., Goodgold A., Schmidt A. :* Helv. Medica Acta, 1953, 20, 292 ; 99. *Renyi Vamos F. :* Acta Med. Acad. Sci. Hung., 1952, 3, 7 ; 100. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson C-ie, 1961 ; 101. *Rhods P. S., Billing C. E., O'Connor V. J. :* JAMA, 1952, 148, 165 ; 102. *Roşculescu I. :* Teză de doctorat I.M.F., Bucureşti, 1970 ; 103. *Russu G. :* Therapia Hungarica, 1976, 1, 15 ; 104. *Sanjurjo L. A. :* Med. Clin. North America, 1953, 43, 1 601 ; 105. *Sasdelli M., Fusaroli M., Maver A., Stallone C. :* Minerva Urol., 1970, 3, 77 ; 106. *Samellas W., Szymber J. :* J. Urol., 1961, 86, 507 ; 107. *Scheidinger S. :* Bull. Schweiz., Acad. Wiss., 1968, 14, 139 ; 108. *Schmicker R., Klinkmann H. :* Deutsch. Gesundh-Wesen, 1975, 30, 2 413 ; 109. *Schreiner G. E. :* Arch. Intern. Med., 1958, 102, 32 ; 110. *Schramek Et. :* Vie Méd.., 1975/2, 399. ; 111. *Spühler O. :* Schweiz. Med. Wschr., 1953, p. 145 ; 112. *Sternheimer R., Malbin B. :* Am. J. Med., 1951, 11, 312 ; 113. *Spühler O., Zollinger H. U. :* Zsch., Klin., Med., 1953, 151, 1 ; 114. *Spühler O. :* Schweiz. med. Wschr., 1952, 4, 15 ; 115. *Switzer S.:* J. Lab., Clin. Med., 1960, 55, 557 ; 116. *Tancev I., Evstatiev L. :* Sovr. Mediţina (Sofia), 1956, 9, 1 ; 117. *Talbot H. S. :* JAMA, 1958, 162, 1 595 ; 118. *Thoelen H. :* Schweiz. med. Wschr., 1954, 84, 963; 120. *Tigerman T., Maximilian V. :* Med. Int., 1959, 4, 547; 121. *Tigerman T., Georgescu I. :* Med. Int., 1962, 213 ; 122. *Wood J. :* J. Clin. Invest., 1958, 37, 1 686.

Hipertensiunea pielică benignă

(Sindromul Fanconi-Ruegg-Dieterle)

Hipertensiunea pielică benignă apare de obicei după o pielită acută, la vîrsta copilăriei şi poate să persiste ani de zile fără a produce tulburări deosebite.

Tabloul clinic al afecţiunii este reprezentat de hipertensiune arterială cu modificări moderate ale fundului de ochi şi fenomene de pielită, care prezintă exacerbări întretăiate de perioade de linişte relativă. Examenul radiologic pune în evidenţă, de cele mai multe ori, o dilataţie în formă de măciucă la unul sau chiar la ambii rinichi.

În afară de simptomele de mai sus, există alte numeroase semne care reflectă o suferinţă a tubului distal, cum ar fi poliuria, nicturia, enurezis, tulburări electrolitice (sodiu, clor etc.).

Se pare că aspectul benign al bolii s-ar datora faptului că revărsarea de renină este declanşată numai de o excitaţie de natură inflamatorie a formaţiilor producătoare de renină (1) şi nu de o ischemie, care produce leziuni generalizate.

Medicamentele hipopresoare de genul rezerpinei şi evitarea emoţiilor puternice pot ameliora starea bolnavului în aşa măsură, încît dispare chiar şi proteinuria. În caz de procese unilaterale, se poate încerca nefrectomia. Aceasta are o indicaţie absolută, cînd rinichiul afectat este hipoplazic.

BIBLIOGRAFIE

1. *Fanconi G., Wallgren A. :* Manual de pediatrie, Edit. Medicală Bucureşti, 1965.

VII. NEFROPATIILE VASCULARE

A. NEFROANGIOSCLEROZELE PRIMARE BENIGNE ŞI MALIGNE

Observaţiile geniale ale lui Richard Bright şi ale lui Tigersted şi Bergmann de la începutul şi sfîrşitul secolului trecut sînt puncte cruciale pentru demonstrarea interrelaţiilor funcţionale dintre rinichi şi hipertensiunea arterială. Experienţele lui Goldblatt din 1934 privitoare la producerea unei hipertensiuni arteriale prin constricţia arterei renale la un anumit grad care să nu determine leziuni structurale ale parenchimului renal, stau la baza concepţiei, care admite că orice tulburare a perfuziei renale este un factor fiziopatologic important al hipertensiunii arteriale, ce poate fi observat nu numai în stenozele arterei renale, ci şi în nefropatiile parenchimatoase.

Astăzi se admite tot mai mult că tulburările circulatorii renale în hipertensiunea renală sînt mai curînd consecinţele acesteia, decît cauza creşterii tensionale.

Între hipertensiunea arterială şi rinichi există relaţii morfofuncţionale reciproce foarte strînse. Hipertensiunea arterială primitivă interesează circulaţia vasculară renală, creînd entitatea nosologică cunoscută sub denumirea de nefroangioscleroză, cu nimic mai scăzută ca frecvenţă decît hipertensiunea arterială secundară unor nefropatii parenchimatoase. În afară de acestea, tulburările izolate ale perfuziei renale realizate de către stenozele strînse ale circulaţiei arteriale, au, după cum se ştie, ca expresie clinică majoră o hipertensiune arterială. Hipertensiunea arterială permanentă, în cursul evoluţiei sale îndelungate, poate determina apariţia unei leziunări renale cunoscute sub denumirea de nefroangioscleroză, datorită leziunilor care interesează esenţialmente arteriolele. După cum se ştie, există două mari forme de nefroangioscleroză : *una comună sau benignă* şi una mai rară şi cu evoluţie rapidă şi gravă, cunoscută sub denumirea de *nefroangioscleroză malignă*.

1. NEFROANGIOSCLEROZA BENIGNA

Este forma cea mai frecvent întîlnită de nefroangioscleroză. Aproape că nu există hipertensiune arterială care să nu se însoţească după cîţiva ani de evoluţie de o serie de leziuni arteriolare renale mai mult sau mai puţin importante. Instalarea şi evoluţia acestor leziuni este lentă şi deseori lezionarea renală poate pune în joc existenţa bolnavului, care, după cum se ştie, depinde în mare parte de entitatea leziunelor vasculare sau şi cerebrale asociate, care sînt incriminate în cele mai multe dintre accidentele letale. (2).

ANATOMIE PATOLOGICĂ. În perioada de stare a bolii, rinichii sînt adesea mici şi atrofici ca şi cei din pielonefrita cronică. Suprafaţa lor este uşor neregulată corespunzător zonelor de atrofie, care se învecinează cu zone normale sau chiar hipertrofiate. Trunchiul arterei renale şi al ramurilor sale mari apar normale atît la exteriorul cît şi la interiorul lor. În general, leziunile endarteriale de aterom sînt moderate şi chiar pot lipsi complet. Leziunile interesează electiv arteriolele al căror lumen apare redus din cauza îngroşării parietale. Se pot observa două tipuri de leziuni (9) : a) *leziuni de hialino-scleroză* care interesează mai ales arteriolele aferente ale glomerulului. Ele constau dintr-o transformare hialină omogenă a peretelui lor şi diminuarea celularităţii. b) *leziuni de hiperelastoză* se observă mai ales la nivelul arterelor interlobulare realizînd o îngroşare osmiofilică a intimei cu persistenţa şi dedublarea lamei elastice interne şi penetraţia mediei de către fibre elastice şi colagene care o hipertrofiază. Lezionarea glomerulară este variabilă. În stadiile incipiente, se produce numai o hialinoză a polului vascular cu îngroşarea mezangiului şi retracţia flocusului în camera urinară. Mai tîrziu, cînd lezionările sînt maxime, arteriola aferentă este practic obstruată, glomerulul se hialinizează, căpătînd imaginea de „pain à cacheter". Aceste leziuni sînt focale, neregulat răspîndite în corticala renală. Din această cauză, pentru interpretare corectă este nevoie totdeauna de un fragment destul de important.

SIMPTOMATOLOGIE. Din punct de vedere clinic, nefroangioscleroza se poate confunda cu hipertensiunea arterială de orice cauză. Semnele funcţionale sînt cele ale hipertensiunii şi importanţa lor este proporţională cu gradul creşterii tensionale. Trebuie de subliniat că sînt mai manifeste în hipertensiunele diastolice. Tabloul clinic este dominat de manifestările encefalitice : cefalee difuză matinală care diminuă în cursul zilei (neinfluenţată de antinevralgice însă ameliorată de hipotensoare, vertije, zgomote în urechi,

muște volante, etc. Uneori se notează poliurie cu predominanță nocturnă. *Examenul obiectiv* pune în evidență diferite atingeri arteriale sau arteriolare. Astfel, fundul de ochi arată existența unei retinopatii de gr. I—II (Keith și Wegener). Pe electrocardiogramă apar semne de supraîncărcare ventriculară stîngă sau semne de ischemie miocardică, care se pot manifesta clinic prin prezența unui angor de efort. *Funcțiile renale* sînt, în general, moderat afectate și pentru depistarea lor este nevoie de cercetări sistematice și fine. Proteinuria este inconstantă și de obicei, inferioară cifrei de 1 g/l. Cînd creșterea tensională este foarte discretă sau absentă, tabloul clinic pare a fi reprezentat numai printr-o proteinurie izolată. În aceste cazuri, numai puncția-biopsie renală poate preciza prezența bolii prin evidențierea unor leziuni arteriolare difuze sau focale și a unor glomeruli aproape normali, care prezintă numai discrete scleroze mezangiale. Sedimentul urinar este de obicei normal. Creșterea debitului minut al hematiilor sugerează prezența unei nefropatii glomerulare, în timp ce o leucociturie importantă, existența unei pielonefrite cronice, trecînd pe planul al doilea, diagnosticul de nefroangioscleroză. La hipertensivi există de obicei unele anomalii în ceea ce privește excreția sării și a apei. Ele țin mai mult de modificările hemodinamicei renale secundare hipertensiunii arteriale, decît de leziunile renale propriu-zise. S-a constatat că hipertensivul elimină mai rapid decît individul normal o încărcare de sare, fără a se ști cauza exactă a acestui fenomen. Acest fapt are loc numai atunci cînd încărcarea de sare se face rapid, deoarece, administrarea redusă și lentă, determină o echilibrare a bilanțului de sodiu, prin ajustarea eliminărilor urinare la aportul respectiv.

Puterea de concentrare și de diluție a urinei este ușor diminuată la hipertensivi. Osmolaritatea urinară în restricție hidrică și după injectarea de pitresină nu se ridică la valorile normale. Acest fapt se datorește existenței unui transport de sodiu încetinit la nivelul punctelor de concentrare și de diluție. Fluxul sanguin renal este modificat în cursul hipertensiunii arteriale, iar fluxul plasmatic renal prezintă modificări precoce în cursul acestei afecțiuni. Diminuarea extracției de PAH arată că fluxul sanguin cortical este mai deprimat proporțional, decît fluxul medular. Studii mai recente efectuate prin metoda „spălării xenonului 133", confirmă existența acestor modificări precoce ale fluxului sanguin renal și corelațiile lor cu gradul leziunilor arteriorale. Diminuat, de asemenea, este TmPAH, care sugerează o tulburare a circulației peritubulare (10). Raportul FPR/TmPAH rămîne, din contra, în limite normale.

Filtrația glomerulară (Cr. inulinei) rămîne mult timp normală, ceea ce duce la creșterea fracției de filtrare (<0,20). Acest fapt pare

a se datora unei creșteri a rezistenței în arteriolele eferente, ceea ce nu concordă adesea cu aspectul lor normal la examenul histologic, în cazurile de nefroangioscleroză. Modificările constatate la nivelul circulației intra-renale sugerează o altă ipoteză potrivit căreia s-ar produce o distribuire a fluxului sanguin în detrimentul nefronilor corticali superficiali a căror filtrație individuală este net inferioară aceleia de la nivelul nefronilor profunzi juxtamedulari (7).

Trebuie de subliniat că aceste tulburări sînt, la început, funcționale și pot fi modificate prin administrarea unor agenți farmacodinamici. Astfel, vasoconstrictoarele de genul adrenalinei, antrenează o reducere suplimentară a fluxului plasmatic renal, în timp ce vasodilatatoarele (acetilcolina sau hidralazina) o creștere a acestui indice funcțional.

Nu se cunoaște mecanismul exact al acestei stări de hipertonicitate a arterelor renale. Hiperactivitatea simpatică nu pare a fi în cauză deoarece, simpatectomia nu antrenează creșterea fluxului sanguin renal. Dozările factorilor hormonali vasoconstrictori (angiotensina, catecolaminele) nu arată o creștere semnificativă a valorilor lor plasmatice (6). S-ar putea să fie vorba de o exagerare a reactivității arteriolare la angiotensină, demonstrată practic de testele presorii la angiotensină și nor-adrenalină. Ele arată o creștere mai mare a valorilor tensionale la hipertensivi, decît la indivizii normali (2).

EVOLUȚIE. Evoluția nefroangiosclerozei benigne este lentă și în medie de 25 ani de la debutul hipertensiunii și pînă la decompensarea ei. După o evoluție de 15 ani, devin aparente atingerile vasculare ale cordului, rinichiului și creerului. Dar, există variații de la individ la individ. În timp ce unii bolnavi pot fi victime într-un interval foarte scurt de cîțiva ani a unor accidente severe (tromboze coronariene sau ramolisment cerebral), alții din contra, chiar după perioade mai mari de 20 ani de evoluție, par indemni de orice atingere viscerală.

Numai 5% din acești bolnavi pot trece în faza accelerată a hipertensiunii arteriale, care, fără tratament, duce la moarte prin insuficiență cardio-renală în cîteva luni sau ani. Procentul hipertensiunilor răspunzătoare de insuficiență renală cronică care să ducă la moarte sau la necesitatea hemodializei cronice, este dificil de stabilit. El pare să fie redus dacă sînt excluși bolnavii cu hipertensiune arterială malignă.

TRATAMENT. Tratamentul nefroangiosclerozei benigne se confundă cu acela al hipertensiunii arteriale, care este cauza ei. Acest tratament nu poate fi etiologic și radical decît în circa 10% din

cazuri, cînd există o cauză decelabilă a hipertensiunii arteriale accesibilă chirurgiei (feocromocitom, sindrom Conn, stenoza arterei renale). În celelalte cazuri, tratamentul este simptomatic, bazat pe medicaţia hipotensoare. Acest tratament poate diminua incidenţa complicaţiilor vasculare cerebrale şi a insuficienţei cardiace la hipertensivi. Faptul este încă nedemonstrat în ceea ce priveşte eficacitatea tratamentului de protecţie contra progresiunii leziunilor de nefroangioscleroză. Această rezervă este limitată şi de faptul că insuficienţa renală nu este răspunzătoare de moarte decît în 1% din hipertensiunile esenţiale. Mai important pare a fi faptul că trecerea la malignitate este mult mai rară printre hipertensiunile arteriale bine tratate, decît printre cele care evoluează spontan. În aceste circumstanţe, inconvenientele tratamentului hipotensor ţin în mare măsură de gradul insuficienţii renale. O scădere moderată a clearance-ului în raport cu o diminuare a fluxului sanguin renal este adesea prezentă în cursul tratamentului hipotensor eficace, deoarece, aproape toate medicamentele utilizate au în comun un efect depresor asupra debitului cardiac. De fapt, numai în caz de insuficienţă renală cu un clearance al creatininei inferior valorii de 15 ml/mn, poate aduce prejudicii acestei terapeutici. În aceste circumstanţe, se vor prefera medicamentele hipotensoare care scoboară rezistenţele periferice fără a modifica debitul cardiac.

2. NEFROANGIOSCLEROZA MALIGNĂ

Nefroangioscleroza malignă se deosebeşte de nefroangioscleroza benignă deoarece antrenează, în decurs de cîteva luni sau ani, o deteriorare fatală a funcţiei renale, în cadrul unei simptomatologii severe sau maligne a hipertensiunii arteriale.

Frecvenţa nefroangiosclerozei maligne este dificil de stabilit. Ea complică circa 1% din hipertensiunele arteriale. Trebuie de subliniat că ea se poate suprapune pe alte boli renale cum ar fi glomerulonefrita cronică sau pielonefrita cronică, marcînd în acest timp, o accelerare evolutivă a bolii. Fig. 73.

ANATOMIE PATOLOGICĂ. În nefroangioscleroza malignă primitivă, rinichii apar normali. Pe suprafaţa lor se observă numai peteşii în raport cu mici hemoragii corticale. La examenul histologic, apar leziunile caracteristice, care permit punerea diagnosticului morfologic. Ele constau din : *procese de endarterită proliferativă* ce interesează arteriolele aferente, îndeosebi cele interlobulare. Această proliferare rapidă cu fibroblaşti duce la îngroşarea peretelui arterial şi îngustarea lumenului vascular pe care-l pot obstrua complet. Acest proces explică deteriorarea rapidă a funcţiei renale ; *necroza fibrinoidă*, pusă în evidenţă prin coloraţia trichrome-Masson, deşi nu este o leziune specifică (se întîlneşte în toate colagenozele), este prezentă totdeauna în nefroangioscleroza malignă ; în faţa leziunilor arteriolare se observă *numeroase alteraţii glomerulare* secundare acestora. Ele constau dintr-o necroză fibrinoidă a anselor capilare, o proliferare a ţesutului mezangial şi în fazele finale, dintr-o scleroză hialină a flocusului.

SIMPTOMATOLOGIE. În general, nefroangioscleroza malignă se întîlneşte mai frecvent la bărbaţi decît la femei. Caracteristica principală constă în existenţa unei hipertensiuni arteriale în care presiunea diastolică este foarte crescută. Din această cauză, apar o serie de manifestări encefalice, care se traduc subiectiv prin cefalee difuză sau occipitală permanentă, intensă şi rebelă la tratament. La unii bolnavi, aceasta se însoţeşte de tulburări de cunoştinţă cum ar fi torpoare, obnubilare, stare confuzională şi semne meningeale. Lichidul cefalorachidian se află sub presiune, este clar şi cu hiperalbuminorachie moderată, fără hipercelularitate. Uneori, se pot observa adevărate crize convulsionante, traduse electroencefalografic prin alteraţii difuze de tip iritativ. Se pot observa de asemenea şi diferite tulburări digestive : greţuri, vărsături etc.

În cele mai multe cazuri, tulburările oculare sînt pe primul plan. Acuitatea vizuală poate fi atît de tulburată încît împiedecă bolnavul să se mobilizeze. Ele se datoresc unor leziuni retiniene, ce constau dintr-o retinopatie hipertensivă severă cu hemoragie, exsudate şi mai ales, edem papilar bilateral. Semnele generale constau din existenţa unei astenii intense, slăbire, sete vie, fenomene ce apar mai pregnant în perioadele ce preced apariţia semnelor encefalice.

SEMNELE RENALE. În această afecţiune, manifestările renale sînt prezente şi ele domină nu numai simptomatologia clinică ci şi prognosticul şi indicaţiile terapeutice. Pe primul plan se situează proteinuria, ce este constantă putînd atinge adesea, mai multe grame în 24 ore. Ea se poate întovărăşi de anomalii ale sedimentului urinar, cu hematurie microscopică şi în unele cazuri, chiar macroscopică. Funcţia renală sufere o alterare brutală şi severă : clearance-urile scad, iar azotemia creşte. Într-un interval scurt de cîteva săptămîni, pot apare semnele unei mari insuficienţe renale terminale. Din punct de vedere biologic, trebuiesc subliniate unele particularităţi, care diferenţiază această insuficienţă renală de aceea a unei nefropatii cronice banale (2). Astfel, în această afecţiune, se ob-

servă oligurie, neobişnuită în insuficienţa renală cronică, natriuriile sînt foarte scăzute, iar concentraţiile ureei urinare mai mari decît într-o insuficienţă renală avansată. Toate aceste caracteristici sînt acelea ale unei insuficienţe renale cu o participare hemodinamică forte, în care tulburarea primitivă constă din scăderea fluxului sanguin renal în raport cu masa nefronică, care mai ales la început, nu este redusă în acelaşi raport proporţional. Activitatea reninei plasmatice este constant crescută în hipertensiunea arterială malignă. Deseori, ea este răspunzătoare de un hiperaldosteronism secundar, care se traduce prin tulburări electrolitice plasmatice cu hipokaliemie şi printr-o inversiune a raportului Na/K urinar, cu natriurie scăzută şi kaliurie crescută.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC. Nefroangioscleroza malignă are o evoluţie scurtă şi circa 80% din bolnavi mor în primul an de la instalarea ei. Un număr apreciabil de bolnavi se pot pierde chiar în primele luni de boală. Excepţional de rar, unii bolnavi cu nefroangioscleroză malignă pot supravieţui mai mulţi ani. Ei sînt consideraţi a fi beneficiarii remisiilor spontane urmate în final de reşute letale. În general, evoluţia spontană a bolii se face totdeauna spre deces şi episoadele terminale răspunzătoare de viaţa bolnavului sînt de ordin neurologic prin edem cerebral sau accident vascular encefalic. Uneori, cauza directă a decesului poate fi insuficienţa renală sau insuficienţa cardiacă.

TRATAMENT. Tratamentul cu hipotensoare are o importanţă capitală şi este singurul mijloc, care poate determina o supravieţuire apreciabilă, în această boală unde evoluţia spontană este totdeauna letală, în decurs de 12—18 luni după instalarea ei. Prin acest tratament, semnele cardiace şi manifestările encefalice sînt favorabil şi rapid influenţate. Spre deosebire de acestea, suferinţa renală nu este influenţată decît foarte puţin şi cel mai important efect ce se poate obţine constă dintr-o stabilizare a situaţiei preexistente. În unele cazuri, în pofida ameliorării tensiunii arteriale se produce o înrăutăţire progresivă a insuficienţei renale, care obligă aplicarea mijloacelor de epuraţie extra-renală prin hemodializă sau efectuarea unui transplant de rinichi. Cu toată severitatea bolii, aplicarea mijloacelor hipotensoare a reuşit să reducă în primele 15 luni, mortalitatea de la 90% la numai 20% în cazurile de nefroangioscleroză malignă. Substanţele cu efect hipotensor şi posologia aplicării lor sînt aceleaşi ca şi în cazul nefroangiosclerozei benigne, cu singura deosebire că tratamentul trebuie să fie mai energic şi mai susţinut.

B. RINICHIUL DIN STENOZA ARTEREI RENALE

În cursul stenozei arterei renale, perturbările hemodinamice ce se produc la nivelul rinichilor au influenţă deosebită atît asupra organului direct interesat, cît şi a celui opus, prin intermediul leziunilor de nefroangioscleroză secundară creată de hipertensiunea arterială.

Trebuie chiar de la început de subliniat că o reducere semnificativă a fluxului sanguin renal nu poate fi realizată decît atunci cînd artera renală antrenează o reducere de 70% din gabaritul lumenului vascular normal. Acest fapt se datoreşte autoreglării circulatorii ce caracterizează rinichiul. Cînd acest fenomen nu este luat în considerare, se pot face erori terapeutice. În aceste situaţii, arteriografia poate deseori supraestima numărul stenozelor arterei renale care ar putea beneficia de cură chirurgicală, mai ales cînd nu se folosesc şi alte metode complementare de investigare.

În prezenţa unei stenoze arteriale renale semnificative, în rinichiul respectiv se produce o reducere a fluxului sanguin cu atît mai importantă cu cît stenoza este mai strînsă. Totuşi, în contrast cu ceea ce se observă în nefroangioscleroză, repartiţia intrarenală a fluxului rămîne normală, adică, scăderea debitului interesează în mod proporţional diferite teritorii corticale şi medulare renale. Astfel, în timp ce filtraţia glomerulară scade proporţional cu diminuarea fluxului sanguin, fracţia rămîne normală. În acelaşi timp, transportul tubular maxim al PAH-ului (TmPAH) este normal, ceea ce indică că masa nefronică activă este intactă. Scăderea raportului dintre fluxul plasmatic şi masa nefronică activă Cl.PAH/TmPAH obiectivizează existenţa unei perfuzii insuficiente a unităţilor nefronice. Consecinţele acestei perfuzii inadecvate a rinichiului determină ca urinele să fie reduse ca volum şi sărace în Na şi cu o concentraţie de creatinină mai crescută decît rinichiul opus (testul lui Howard pozitiv). De multe ori, stenoza arterei renale se poate asocia cu o nefroangioscleroză homolaterală. În asemenea circumstanţe, diminuarea fluxului sanguin renal comportă o reducere a componentei corticale, fapt întîlnit numai în nefroangioscleroză. În asemenea cazuri, trebuie precizată partea ce ţine de obstacolul tronculară şi de cea creată de obstacolul arteriolar în creşterea rezistenţii fluxului sanguin. Negativitatea testului lui Howard sau absenţa unei asimetrii funcţionale între cei doi rinichi la urografie (tehnica de spălare cu uree-manitol : wash out) pledează în favoarea unui obstacol arteriolar distal. În aceste circumstanţe, repararea leziunilor vasculare proximale (a stenozei arterei renale) nu poate ameliora

circulaţia arteriorală renală determinată de procesul de nefroangioscleroză.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Guédon J., Lucska M., Schifrine F., Wajcner C.* : Ann. Méd. Int., 1972, 123, 437 ; 2. *Guédon J.* : Vie Médicale, 1974, 1, 4145 ; 3. *Hollenberg N., Adams D.* : Amer. J. Med. Sci., 1971, 261, 232 ; 4. *Iliescu C., Drăghici D.* : Hipertensiunea arterială. Edit. Med. Buc. 1966 ; 5. *Logan A., Velasquez M., Cohn J.* : Circulation, 1973, 27, 1306 ; 6. *Maxwell M. H.* : Presse Méd., 1969, 77, 943 ; 7. *Schmid H. E.* : Amer. J. Physiol., 1972, 22, 1132 ; 8. *Sommers S., Relman A., Shmithwick R.* : Am. J. Path., 1958, 34, 685 ; 9. *Pickering G.* : High blood pressure. Churchill Edit. London, 1968 ; 10. *Tcherdakoff P.* : Vie Médicale. 1974, 34, 1, 4111.

C. TROMBOZA VENELOR RENALE

Este o afecţiune relativ frecventă care prezintă o simptomatologie clinică variată datorită faptului că tromboza venoasă poate fi unilaterală sau bilaterală, completă sau incompletă sau se poate dezvolta brutal, acut sau insidios.

ETIOLOGIE. Boala afectează cu predilecţie copiii şi îndeosebi, sugarii şi nou-născuţii. Tromboza începe în venele mici şi se extinde apoi centripet pînă la vena renală sau chiar vena cavă. La nou-născut ea apare după traumatisme obstetricale, sarcini patologice, transmisie ereditară, mai ales prin mame diabetice (3). După perioada de nou-născut, boala apare în caz de exsicoză prin diaree, traumatisme renale, septicemie etc. Simptomele principale sînt : mărirea acută a unuia sau a ambilor rinichi, macro sau microhematurie şi absenţa de secreţie a substanţei de contrast la urografie. În afară de simptoamele de mai sus, mai pot fi observate : stare de şoc, oligurie, paloare şi alte simptoame caracteristice insuficienţei renale acute. La adulţi, tromboza venelor renale este mai rar întîlnită. Ea apare în stările infecţioase grave, deseori post-partum, sau concomitent cu alte procese trombo-embolice la distanţă (tromboflebite pelvine, tromboflebitele membrelor inferioare) sau în cursul periarteritei nodoase (9). Intervenţiile chirurgicale pe abdomen sau tratamentul cu diuretice la cardiaci, pot favoriza de asemenea apariţia unei tromboze venoase renale.

ANATOMIE PATOLOGICĂ. Aspectul morfologic al trombozei venelor renale variază dacă procesul apare primitiv şi izolat în venele renale sau în una din ramurile lor, dacă procesul de tromboză este secundar extensiei unui trombus din vena cavă inferioară sau din una din colateralele importante ale venei renale (ovariană, spermatică, ureterală, suprarenală, lombară). Se deosebesc, de asemenea, forme acute de cele cronice şi forme unilaterale de cele bilaterale (2). Cînd *tromboza venelor renale s-a produs acut,* rinichiul apare mărit de volum, cianotic, congestionat şi la secţiune, intens hemoragic. În venele renale pot fi observaţi numeroşi trombi. Histopatologic, apare aspectul clasic de *infarct hemoragic* cu dilataţie capilară foarte accentuată, întovărăşită de rupturi capilare şi de obstrucţie cu trombi a tuturor venelor (5). Cînd *instalarea trombozei venelor renale se produce mai lent* sau cînd procesul morbid interesează ramuri mici (aşazisele tromboze parţiale), rinichii sînt moderat măriţi, iar examenul histologic evidenţiază edem interstiţial, procese de fibroză, lărgiri ale lumenului tubular, atrofii epiteliale fără semne de regenerare, congestia capilarelor glomerulare etc. În aceste circumstanţe, pot fi observaţi trombi în venele renale. Fig. 74.

SIMPTOMATOLOGIE. Tabloul clinic al trombozei venelor renale este variat în funcţie de instalarea acută sau cronică a procesului trombotic şi de localizarea acestuia la nivelul venelor renale, a ramurilor principale sau a ramificaţiilor venoase intraparenchimatoase. La adult se descriu două forme : *forma acută* şi *forma cronică.*

În forma acută, simptomatologia este asemănătoare cu aceea a unui infarct renal, cu durere violentă în regiunea lombară (datorită distensiei capsului renale), tumefierea regiunii lombare şi apărare musculară, hematurie macroscopică, proteinurie masivă, leucocitoză, febră, viteză de sedimentare a hematiilor crescută, oligurie sau anurie (mai ales în formele bilaterale în care bolnavul moare prin insuficienţă renală acută), greţuri, vărsături. Transaminazemia este crescută. Tabloul clinic poate fi estompat de simptomatologia infecţioasă, în cazurile cînd tromboza se instalează în cursul acestor afecţiuni. Histologic, se constată o necroză totală a tuturor elementelor structurale şi invadarea hemoragică a parenchimului renal. În cazurile în care nu este posibilă îndepărtarea uni sau bilaterală a trombozei trunchiurilor venoase principale sau a cheagului de la nivelul venei cave inferioare, evoluţia este mortală, în stare de şoc sau prin insuficienţă renală acută.

În forma cronică, cu debut lent şi trombozare progresivă, se produce în prima fază o dezvoltare accentuată a circulaţiei colaterale şi recanalizarea trombilor, care împiedecă infarctizarea. Într-o

fază ulterioară, se dezvoltă un sindrom nefrotic. Sindromul nefrotic din această afecțiune debutează prin dureri lombare sub formă de colici, se asociază cu tromboze de tipul celor cerebrale sau pulmonare. Are o evoluție progresivă, fără perioade de remisie și tardiv, se complică cu hipertensiune arterială (7). Sindromul nefrotic se asociază cu proteinurie masivă, determinată de staza din capilarele peritubulare și de tulburarea reabsorbției proteinelor din filtratul glomerular de către epiteliul tubular. Unii autori (11) (12) cred că în geneza sindromului nefrotic din tromboza venelor renale iau parte și unii factori glomerulari. Sindromul nefrotic din această afecțiune se deosebește de cel din glomerulonefroza lipoidică prin faptul că are o evoluție defavorabilă.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv al afecțiunii poate fi sugerat de prezența în antecedente a bolii trombozante, de durerile lombare întovărășite concomitent de mărirea volumului rinichilor, de existența febrei, a leucocitozei și a proteinuriei de dată recentă. Un argument în plus pentru acest diagnostic îl oferă constituirea unui sindrom nefrotic. Deoarece, angiografia care ar permite evidențierea obstrucției venoase nu este posibilă în aceste circumstanțe, decît rareori, se recurge la radiografia pe gol, pe care se poate observa o mărire tranzitorie a umbrei renale, urmată de o diminuare ulterioară a ei. Urografia poate decela existența unei insuficiențe excretorii de partea afectată, iar flebografia, tromboza venei cave inferioare sau a venelor renale.

Diagnosticul diferențial trebuie de făcut cu necroza corticală acută (mai ales la sugari), cu tumoarea Wilms sau cu hidronefroza. În bolile de mai sus, starea generală este mai puțin alterată decît în tromboza venelor renale. La adulți, trebuie făcut diagnosticul diferențial cu litiaza renală, tuberculoza renală, tumorile renale, tromboza mezenterică și abdomenul acut. În caz de sindrom nefrotic, el trebuie de diferențiat, prin diferite examene complementare, de alte sindroame nefrotice.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC. Evoluția în formele acute de tromboza venelor renale se face ineluctabil spre insuficiență renală acută și exitus. În cazurile de tromboză unilaterală, nefrectomia precoce poate influența favorabil evoluția bolii. Unii autori (4) (8) au obținut prin perfuzii cu heparină, vindecări chiar și în formele acute de tromboză a venelor renale la copii. Formele însoțite de sindrom nefrotic au prognostic defavorabil. După cum se vede, prognosticul este, în general, infaust cu mici excepții ce depind de unilateralitatea trombozei, de intervenția terapeutică precoce și de modul de reacție al organismului.

TRATAMENTUL constă din administrarea de anticoagulante (heparină) cît mai precoce și în cantități mari (100—300 mg/24 ore). Nefrectomia este indicată în caz de tromboză unilaterală cu infarctizare sau atrofie secundară marcată. În caz de sindrom nefrotic, se vor administra și diuretice. Corticoterapia nu este indicată decît sub protecție de anticoagulante. Dializa extra-renală nu este eficientă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Baird W., Buchman D.* : Amer. J. Med., 1954, 17, 128 ; 2. *Dimitriu C. C., Beroniade V.* : Nefrologie. Edit. Medicală Buc., 1963 ; 3. *Fanconi G., Wallgren A.* : Manual de pediatrie. Edit. Med. 1965 ; 4. *Gaillard L., Delphin D., Cayfinger M., Brugière P.* : Pédiatrie, 1960, 8, 910 ; 5. *Kurghina R.* : Klin Mediţina (Mosk), 1955, 33, 70 ; 6. *McClelland C., Hughes J.* : J. Pédiat. 1950, 36, 214 ; 7. *Mériel P., Galimer I., Moreau G.* : Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1959, 75, 109 ; 8. *Michon L., Aubertin D., Jager-Schmidt G.* : Sem. Hôp. Paris, Ann. Péd. 1962, 38, 43 ; 9. *Miller G., Hoyt J., Pollack B.* : Am. J. Med. 1954, 17, 854 ; 10. *Reubi F.* : *Néphrologie clinique.* Masson C-ie, Paris, 1961 ; 11. *Squire J., Blainley J., Hardwicke J.* : Brit. Med. Bull., 1957, 13, 43 ; 12. *Vernier R., Worthen H., Good R.* : J. Pédiat. 1961, 58, 620.

D. INFARCTUL RENAL

(Ocluzia acută a arterei renale)

Sub denumirea de infarct renal sau de ocluzia acută a arterei renale se înțelege entitatea anatomo-clinică determinată de obstrucția acută a unei artere de calibru mijlociu sau de tromboză acută și brutală a venelor renale primare. În capitolul de față se va descrie numai infarctul renal, lăsîndu-se pentru tromboza venelor renale, un alt loc special din marele grup al nefropatiilor vasculare.

ETIO-PATOGENIE. Infarctul renal este o afecțiune destul de frecventă, deoarece se întîlnește într-un procent de 1,4% din indivizii necropsiați. Din punct de vedere etiologic, Dimitriu și Beroniade (2) împart infarctele renale în două tipuri : *infarctele spontane* și *infarctele postraumatice. Infarctele renale spontane* pot fi produse de o embolie sau de o tromboză. *Emboliile renale* sînt mai frecvente și se întîlnesc în endocardita malignă acută și subacută, în stenoza mitrală cu fibrilație atrială, infarctul miocardic, malformațiile congenitale, stenoza mitrală după comisurotomie, anevrismul

și ateromatoza aortei etc. Embolusul este format din cheaguri de sînge, fragmente de vegetații endocardice sau de pilieri, de plăci calcare ateromatoase etc. *Tromboza unui ram* al arterei renale este mai rar observată. Pentru apariția ei este necesară existența în prealabil, a unei endarterite obliterante în teritoriul circulației renale, cum ar fi trombarateritа obliterantă, sclerodermia, periarterita nodoasă, lupusul eritematos, endarterita granulomatoasă etc. În endocardita Osler, tromboza se produce din cauza procesului de endotelită a arteriolelor renale. În insuficiența cardiacă avansată, tromboza este rezultatul unei staze circulatorii la nivelul rinichiului. *Infarctele renale post-traumatice* au două etiologii variate : a) *infarctele secundare unei contuzii renale* (au o frecvență relativ scăzută și se datoresc lezionării pediculului renal, trombozei masive sau unei necroze prin hemoragii diseminate), și b) *infarctele renale secundare unei intervenții chirurgicale* (mai ales după nefrectomie, pielotomie lărgită, secționarea arterei polare inferioare pentru hidronefroză etc.) (4) (5).

ANATOMIE PATOLOGICĂ. Secțiunea longitudinală printr-un rinichi cu infarct, evidențiază o zonă alb-gălbuie (infarct alb sau anemic), cu contur bine delimitat și înconjurată de o regiune roșietică, congestivă, care îmbracă aspectul unei piramide cu baza către periferia rinichiului și vîrful spre hil. Mai tîrziu, această zonă este înlocuită de o cicatrice scleroasă, atrofică și deprimată, aderentă la capsulă (2). În infarctele totale se produce o scleroză difuză a rinichiului. În unele cazuri, poate fi observat ombolusul sau trombosul care a determinat apariția infarctului. Histopatologia pune în evidență o zonă de necroză aseptică caracterizată prin dispariția conturului glomerulilor, necroza tubilor renali și obstrucția lumenului lor. In zona externă, congestivă, a infarctului se observă o intensă vasodilatație și extravazări sanguine. Mai tîrziu, se produce o cicatrice fibroasă, care poate prezenta calcifieri neregulate. Pot fi deasemenea observate și mici abcese metastatice.

SIMPTOMATOLOGIE. Tabloul clinic este șters și poate rămîne latent în infarctele mici. Cînd infarctele sînt mai importante, pot fi observate unele simptome mai mult sau mai puțin caracteristice. Primul semn important este durerea bruscă, ce iradiază dela rinichi spre abdomen și care poate simula o colică nefretică, o colecistită, o apendicită, o colită etc. Loja renală de partea afectată este dureroasă, iar peretele abdominal contractat. Durerea este extrem de violentă și se însoțește de frison și febră, care atinge 39—40°C și care durează în medie 3—5 zile. Bolnavii mai prezintă cefalee, grețuri, vărsături, transpirații reci, meteorism abdominal, constipație etc.

În unele cazuri, pot apare fenomene de colaps vascular periferic. (3). În cele mai multe cazuri apare o hematurie macroscopică și oligurie marcată. Sînt cazuri în care, cel puțin în prima fază a bolii, hematuria este absentă. Obiectiv, se constată o sensibilitate la palparea regiunii lombare cu bombarea respectivă, un rinichi voluminos și existența afecțiunii declanșante a infarctului. Probele biologice pun în evidență existența unei leucocitoze cu neutrofilie, o creștere a VSH-ului și a transaminazei glutamicoxalacetice din plasmă, creșterea ureei sanguine etc. În urină, se remarcă prezența unei proteinurii moderate. Urografia, care poate fi efectuată numai dacă probele de clearance sînt normale, poate pune în evidență un rinichi mut, în contrast cu funcționarea normală a rinichiului opus. În unele cazuri este necesară și o pielografie. În cazul cînd imaginile realizate de pielografie sînt normale se exclude existența unor ocluzii a căilor urinare, sugerîndu-se doar o ocluzie a arterei renale. Aspectele radiografice diferă după întinderea infarctului ; în infarctele mici, urografia poate fi normală.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul de infarct pare a fi probabil cînd simptomatologia de mai sus este prezentă și cînd ea apare în cursul unei afecțiuni cardio-vasculare trombo-embolizante (endocardită lentă, infarct de miocard, fibrilație atrială), a traumatismelor renale sau a unor intervenții pe vasele renale. Examenul radiologic și îndeosebi aortografia sînt foarte importante pentru diagnostic. Dar, cînd aceste condiții de apariție nu sînt îndeplinite, diagnosticul trebuie diferențiat de alte circumstanțe manifestate simptomatologic similar infarctului renal. Diagnosticul diferențial trebuie de făcut cu ocluzia intestinală, colecistita, apendicita, peritonita sau tromboza mezenterică. Diagnosticul diferențial trebuie făcut și cu colica nefretică, precum și cu necroza papilară (apare mai ales în cursul pielonefritelor cronice și a diabetului). În caz cînd diagnosticul nu poate fi precizat, se va aștepta să treacă faza acută, iar după 8—15 zile se va practica o urografie. În general, o urografie normală pledează pentru un infarct renal.

FORME CLINICE. Se descriu următoarele 3 forme clinice : a) *forma clasică sau infarctul renal total unilateral* (îmbracă simptomatologia descrisă anterior), b) *forma bilaterală* se datorește unei ischemii renale secundară ocluziei bilaterale a arterelor renale sau a ramurilor lor mari și mijlocii. Se manifestă printr-un sindrom de insuficiență renală acută ireversibilă sau colaps vascular ireductibil. Ea recunoaște aceeași etiopatogenie ca infarctul ischemic renal unilateral, parțial sau total. Prezintă o gravitate excepțională și puținele

cazuri care supravieţuiesc după acest accident se datoresc faptului că ocluzia arterială este de obicei incompletă, cel puţin unilateral, permiţînd dezvoltarea unei circulaţii colaterale transcapsulare sau la nivelul teritoriilor profunde şi în sistemul arcuat (obstrucţiile izolate ale ramurilor arteriale renale (1). Simptomatologia clinică mimează pe cea a insuficienţei renale acute. Cînd obstrucţia nu este completă, se observă apariţia unui edem masiv cu ascită, dilataţie cardiacă, creşterea presiunii venoase şi diminuarea excreţiei de apă şi sare. Urografia pune în evidenţă „rinichi muţi" bilateral, în timp ce pielografia ascendentă este normală, iar căile urinare permeabile. Absenţa pe nefrograma izotopică a secreţiei renale are aceeaşi semnificaţie ca şi mutismul renal pe scintigramă sau urografie (1). Numai arteriografia renală poate preciza, în atare condiţii, caracterul predominant unilateral sau incomplet al ocluziei, c) *forma parcelară sau intraparenchimatoasă* prezintă o simptomatologie redusă manifestată prin dureri lombare, proteinurie, hematurie microscopică izolată sau asociată.

Trebuie de amintit de asemenea şi de o *serie de forme etiologice*, care imprimă tabloului clinic anumite particularităţi. Astfel, *formele secundare unei intervenţii chirurgicale* evoluează latent sau se însoţesc de hematurii abundente (după 2—20 zile de boală), febră care regresează spontan. *Formele secundare unui traumatism renal* se însoţesc de simptomatologia caracteristică rupturii renale (dureri mari în regiunea lombară şi flancuri, rinichi mare şi dureros, hematurie macroscopică şi semne de şoc).

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC. Evoluţia infarctului renal este variabilă şi depinde, în general, de extensia lui. În formele cu evoluţie favorabilă, în cîteva zile, durerile lombare şi hematuria diminuă, valorile tensiunii arteriale tind a se normaliza. Ureea sanguină scade. Rinichii rămîn încă o perioadă de timp voluminoşi. În alte cazuri, evoluţia este gravă şi progresează ireversibil către exitus, în plină insuficienţă renală acută, în colaps vascular ireductibil sau din cauza insuficienţei cardiace şi a accidentelor vasculare. Indiferent de etiologia lui, infarctul renal trebuie privit ca un accident de mare gravitate şi cu prognostic sever. Prognosticul imediat depinde de o serie de complicaţii locale precoce, cum ar fi rupturile renale, hematoamele perirenale şi suprainfectarea zonelor ischemice şi de posibilitatea reapariţiei recidivelor ocluzive, mai ales în faza acută a bolii. Trebuie de subliniat că chiar dacă bolnavul supravieţuieşte, el prezintă încă numeroase circumstanţe, care pot întuneca evoluţia ulterioară a funcţiei renale şi chiar viaţa bolnavului.

Tratament. În cazurile de ocluzie bilaterală a trunchiurilor arterelor renale, tratamentul este ineficace. În asemenea circumstanţe, nici tratamentul medical (anticoagulante, antibiotice, antalgice) şi nici cel chirurgical (nefrectomie) nu şi-au dovedit eficienţa. Nefrectomia se impune cînd obstrucţia este incompletă la nivelul unui rinichi şi se speră la o recuperare funcţională aproape completă. Ea devine necesară pentru rezolvarea complicaţiilor din *faza acută* (rupturi ale rinichiului cu necroză, infecţii) *sau tardiv* (pentru corectarea hipertensiunii arteriale determinată de o atrofie renală unilaterală la bolnavii cu rinichi controlateral funcţional normal). Tratamentul simptomatic constă din repaos la pat, administrare de antibiotice şi anticoagulante şi tratamentul colapsului. Metodele de epurare extra-renală s-au dovedit, în asemenea cazuri, inoperante.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Costică I. I.* : Boli renale bilaterale. Edit. Medicală, Buc. 1972 ; 2. *Dimitriu C. C., Beroniade V.* : Nefrologie. Edit. Medicală Buc., 1963 ; 3. *Poutasse E. F.* : J. Urol., 1957, 77, 697 ; 4. *Reubi F.* : Néphrologie Clinique. Masson C-ie, 1961 ; 5. *Sarre H.* : Nierenkrankheiten. G. Thieme, 1958 ; 6. *Schück O.* : Nephrologie fur den praktischen Arzt. VEB-Verlag, 1968 ; 7. *Thurbeck W. M., Castelman B.* : New Emgl. J. Med., 1957, 257, 442.

E. NECROZA CORTICALĂ RENALĂ

Necroza corticală renală sau boala lui Juhel-Renoy (1886) este o afecţiune rar întîlnită şi mai rar diagnosticată, care se grefează de obicei pe o pielonefrită cronică. Boala afectează mai frecvent femeile adulte şi mai ales diabeticii. Nu sînt excluşi nici bărbaţii sau copii. Afecţiunea este mai mult o entitate anatomică decît clinică (1) (13). Ea constă din existenţa unui proces necrotic al tuturor structurilor corticale renale şi se manifestă clinic prin oligo-anurie şi hiperazotemie. Ceea ce este caracteristic este tendinţa la necroză corticală masivă şi existenţa unei medulare indemne. De multe ori este foarte greu de diferenţiat această boală de rinichiul de şoc, prin faptul că necroza corticală prezintă o mai mare intensitate a leziunilor renale. Între necroza corticală renală şi rinichiul de şoc n-ar fi diferenţă decît de intensitate şi în ultimă instanţă, necroza corticală n-ar reprezenta decît o formă anatomică severă de rinichi de şoc. (17).

ETIO-PATOGENIE. De obicei, necroza corticală renală apare cel mai frecvent la femeile multipare, trecute de 30 ani, la sfîrşitul celui de al doilea trimestru (12). Ea constituie una dintre cele mai

frecvente cauze de deces în această perioadă (5). Dealtfel, afecțiunea se asociază în 60% din cazuri cu alte circumstanțe morbide, cum ar fi eclampsia, hemoragiile retroplacentare, preeclampsia și chiar necroza hipofizară. Graviditatea nu constituie o condiție obligatorie pentru apariția bolii, deoarece ea poate fi întîlnită, așa cum s-a mai spus, la bărbați și copii, precum și în alte afecțiuni cum ar fi scarlatina (afecțiune ce a permis lui Juhel-Renoy să depisteze cazul princeps), infecțiile severe (septico-pioemii), pancreatitele acute (14) (15), intoxicațiile medicamentoase, incompatibilitățile transfuzionale, tulburările hidro-electrolitice și uneori, traumatismele (10) (12).

Patogenia necrozei corticale renale nu este bine cunoscută, însă toți autorii sînt de acord că ea se datorește unei ischemii corticale fără a se putea explica mecanismul de producere al ei. În condiții experimentale, boala a putut fi reprodusă prin administrare de substanțe vasopresoare, serotonină sau prin injecții intravenoase de germeni microbieni (4) (18). Se crede că rolul cel mai important l-ar juca spasmul arteriolar renal, care ar întrerupe temporar circulația intra-renală. Cînd acest spasm este de scurtă durată, apar numai leziuni tubulare (sistemul tubular este mai sensibil la hipo și anoxie). O prelungire mai mare a spasmului determină apariția modificărilor necrotice. Dealtfel, depozitele de fibrină și trombozele existente în aceste vase, nu reprezintă decît efectele secundare ale ischemiei renale și nu cauza ei. Se mai admite că în apariția necrozei corticale renale, ar juca un rol și infiltrația interstițială, arterioloscleroza și compresiunea prin hidronefroză (4). În forma obstetricală a necrozei corticale renale, Dimitriu și Beroniade (5) subliniază cîteva fapte care imprimă bolii anumite caractere specifice : a) *asocierea leziunilor de ateroscleroză pe rinichi,* care atestă prelezionarea vasculară a rinichiului), b) *asocierea bolii cu o necroză concomitentă a hipofizei,* ceiace demonstrează existența unui mecanism patogenic comun în ambele afecțiuni, c) *posibilitatea de a se obține necroze tubulare distale* la cățelele gestante după ligatura cavei inferioare (ce nu apare la cîinii masculi sau după administrarea prealabilă de ganligoplegice). Acest fapt demonstrează rolul substanțelor hormonale vasopresoare eliberate de placenta ischemiată în declanșarea bolii. Pe plan patogenetic, necroza corticală renală se deosebește de rinichiul de șoc și de insuficiența renală acută numai prin intensitatea fenomenelor morbide și nu prin natura mecanismelor implicate (11) (17).

ANATOMIE PATOLOGICĂ. Macroscopic, rinichii apar de mărime normală, cu suprafața netedă, galbenă-rozie. Pe secțiune, medulara apare normală, ca și o zonă subțire de corticală și subcapsulară. În rest, corticala este sediul unei necroze întinse cu un lizereu hemoragic. Histopatologic, se remarcă la marginea zonelor infarctizate o dilatare considerabilă a capilarelor glomerulare și la nivelul plajelor de necroză o degenerare completă a tuturor elementelor parenchimatoase. Se remarcă hemoragii și focare de infiltrație interstițială. Sheean și colaboratorii (17) separă 3 forme anatomice bazîndu-se pe gradul de interesare în procesul morbid a elementelor structurale ale nefronului : *forma focală, forma minoră* și *forma masivă.* În cazurile vindecate pot fi observate numeroase calcificări parenchimatoase (6). Fig. 75.

SIMPTOMATOLOGIE. Boala debutează acut prin dureri lombare, oligurie și adesea hematurie. Chiar și în absența unei etiologii infecțioase, se observă prezența unei febre. Tensiunea arterială este la început normală ; ulterior, ea poate crește. În cazurile grave, oliguria se accentuează, transformîndu-se într-o adevărată anurie care imprimă bolii aspectul clinic de insuficiență renală acută cu evoluție progresivă spre uremie și moarte. În acest moment, afecțiunea seamănă perfect cu rinichiul de șoc, cu o nefropatie toxică. În cazurile moderate, diureza se poate relua după cîteva zile.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul se bazează pe prezența sindromului de insuficiență renală acută în condițiile etio-patogenice amintite mai sus. Cînd este posibil (în cazurile moderate), puncția biopsie poate confirma diagnosticul. Pentru diagnosticul retrospectiv este necesară efectuarea unei tomografii renale, care poate pune în evidență prezența unor calcificări difuze în corticala ambilor rinichi.

PROGNOSTICUL este foarte rezervat și majoritatea bolnavilor mor din cauza acestei afecțiuni. Vindecarea poate surveni cînd intervin precoce mijloacele moderne de epurație extra-renală active (6) (10).

TRATAMENTUL constă din aplicarea mijloacelor de epurație extra-renală (rinichi artificiali, dializă peritoneală) și cînd este cazul a medicației antiinfecțioase.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Allen A. C. :* The kidney. Grune and Stratton, 1951 ; 2. *Aye R. C. :* Diabetes, 1954, 3, 124 ; 3. *Bogaert R., Dauwe O. :* Acta Clin. Belg. 1953, 8, 363 ; 4. *De Nevasquez S. :* J. Path. Bact, 1938, 46, 47 ; 5. *Dimitriu C. C., Beroniade V. :* Nefrologie.

Edit. Medicală Buc. 1963 ; 6. *Gormsen H., Iversen P., Raaschow F. :* Am. J. Med., 1955, 19, 209 ; 7. *Grégoire R., Couvelaire R. :* J. Int. Chin, 1936, 1, 1 ; 8. *Hardway R., McKay D. :* Arch. Surg. Chicago, 1959, 78, 565 ; 9. *Hedinger C., Langemann H. :* Schweiz. Med. Wschr., 1955, 85, 541 ; 10. *Lauler D., Schreiner G. :* Am. J. Med., 1958, 24, 519 ; 11. *Ober W., Reid E., Ramney L., Merrill J. :* Am. J. Med. 1956, 21, 731 ; 12. *Pizon P. :* Presse Méd. 1962, 70, 1556 ; 13. *Reubi F. :* Néphrologie clinique. Masson C-ie,1972 ; 14. *Richet G., Montera H., Ducrot H. :* Presse méd. 1960, 59, 2332 ; 15. *Richet G., Montera H. Ducrot H. :* Presse méd., 1960, 58, 2275 ; 16. *Rona L., Olosz E. :* Rev. Medicală, Tg. Mureș, 1955, 3, 93 ; 17. *Sheehan H., Moore H. :* Renal cortical necrosis and the kidney of concealed accidental hemoorrhage. Thomas Co., 1953 ; 18. *Tessler A., Hotchkiss R. :* J. Urol. 1961, 85, 471.

F. RINICHIUL CARDIAC

Perturbările hemodinamice pe care le exercită insuficiența cardiacă asupra rinichiului, organ foarte sensibil la orice diminuare a debitului circulator, sînt foarte importante. Aceste consecințe renale ale insuficienței cardiace de orice formă definesc o entitate nosologică aparte cunoscută sub denumirea de rinichi cardiac. Trebuie de la început excluse din acest capitol, atît manifestările renale acute ale șocului cardiogenic, ca și acele nefropatii secundare emboliilor renale sau secundare endocarditelor bacteriene. Este necesară de asemenea eliminarea eventualului răsunet renal al unor tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice induse cel mai adesea la bolnavii cu insuficiență cardiacă, de tratamentul cu diuretice active și de lungă durată.

ANATOMIE PATOLOGICĂ. Macroscopic, rinichiul apare mărit de volum, cu consistență fermă și cu o culoare roșie-închisă. Pe secțiuni se observă venele interlobulare dilatate, care apar ca niște striuri roșii, foarte evidente și glomerulii sub formă de puncte ridicate, de aspectul „pișcăturilor de pureci" (20). Examenul histologic nu evidențiază decît o dilatare vasculară. Uneori, se poate observa în spațiile capsulare și tubulare albumină și moderată tumefacție tulbure a tubilor proximali, datorită procesului de reabsorbție a proteinelor din ultrafiltrat. În general, nu se poate vorbi de leziuni organice. Absența leziunilor parenchimatoase de la nivelul rinichiului este în contrast cu situația din ficatul cardiac. În concluzie, aspectul pledează pentru o tulburare renală funcțională. Fig. 76.

FIZIOPATOLOGIE. Este necesară studierea diferitelor secvențe fiziopatologice, care se desfășoară succesiv la diferite etaje ale nefronului. a) *Fenomene ce au loc la nivelul etajului glomerular :* 1° diminuarea debitului cardiac este cauza principală a *scăderii fluxului plasmatic renal.* Trebuie de subliniat că această scădere este mai importantă proporțional decît reducerea, în ansamblu, a debitului cardiac. Acest fapt presupune intervenția unei creșteri importante a rezistențelor vasculare intrarenale, în urma vasoconstricției arterelor eferente și aferente glomerulare. Scăderea fluxului sanguin renal astfel indusă pare că interesează mai ales fluxul cortical superficial ; fluxul cortical profund și medular se modifică puțin și este în funcție de o redistribuire intrarenală a fluxului plasmatic global. 2° *creșterea rezistențelor vasculare* este majorată și mai mult de ridicarea presiunii venoase generale caracteristice insuficienței cardiace congestive. Este un fenomen ce apare tardiv. Creșterea rezistențelor vasculare duce rapid la accentuarea presiunii hidrostatice a capilarelor glomerulare de care este legată presiunea de filtrare prin relația : FP=PH—(PO+Pc). Apare astfel că în rinichiul cardiac există o creștere a presiunii de filtrare glomerulară care determină ca acest indice funcțional să fie relativ mai puțin diminuat decît fluxul plasmatic renal ceea ce duce la o creștere a fracției de filtrare. (1) (14) (15) (16) (22). Mecanismul acestor tulburări circulatorii nu este elucidat. Werkö și colaboratorii (23) (24) cred c-ar fi vorba de un paralelism între reducerea debitului cardiac și cea a fluxului sanguin renal. Cu toate acestea, unii autori contestă că ar exista o corelație semnificativă între aceste 2 variabile (10). b) *Fenomene ce au loc la nivelul tubului renal proximal* (etajul tubular proximal). Dat fiind că filtrația glomerulară este numai moderat diminuată, deficitul de excreție de sodiu caracteristic rinichiului cardiac nu poate fi cauzat decît printr-o reabsorbție sporită a sa la nivelul tubului. Acest din urmă fenomen se produce în exclusivitate la nivelul tubului proximal și este în funcție de 2 factori: 1° *de creșterea fracției de filtrare* (FF), care face să parvină o cantitate sporită de apă și Na la tubul proximal. Reabsorbția accentuată de sodiu și apă se datorează atît cantității disponibile la nivelul tubului proximal, cît și creșterii presiunii oncotice din capilarele peritubulare derivate din artera aferentă. 2° *de scăderea presiunii hidrostatice* în capilarele peritubulare ca o consecință a creșterii rezistențelor arteriolare aferente și eferente. Aceasta favorizează de asemenea creșterea reabsorbției proximale. c) *Fenomene ce au loc la nivelul etajului tubular distal.* Pentru Merrill (14) (15) și alți autori (16), retenția de sodiu și de apă s-ar datora în cea mai mare parte diminuării filtrației glomerulare, admițînd că o cantitate constantă de Na este absorbită, indiferent de cantitatea filtrată. Pentru Merrill, nivelul critic al filtrației glomerulare ar fi de circa 70 ml/mn, și orice valoare inferioară acestui prag s-ar traduce printr-o retenție de Na

„glomerular-tubular imbalance". Această ipoteză se lovește de numeroase obiecțiuni. Astfel, în glomerulonefrita acută pe cale de vindecare, diminuările sensibile ale filtrației glomerulare nu se întovărășesc de nici o retenție hidro-salină. În unele insuficiențe cardiace severe se întîlnesc valori normale ale filtrației glomerulare, iar travaliul muscular produce la cardiac o retenție de Na chiar în absența modificărilor filtrației glomerulare (2) (11). Barger și colaboratorii arată că leziunile valvulare la cîine antrenează o retenție sodică înainte ca filtrația glomerulară să fi scăzut. Și în fine, o altă obiecțiune făcută acestei ipoteze constă din faptul că diureza și natriureza pot surveni în cursul tratamentului fără o creștere concomitentă a filtrației glomerulare (4) (5) (8) (22). Din cele de mai sus, rezultă foarte improbabil că reducerea filtrației este suficientă pentru a explica această natriureză (3) (13). Pentru acest motiv, se admite din ce în ce mai mult, că hiperreabsorbția de Na ar fi determinată de un hiperaldosteronism secundar. Acest fenomen a fost pus în evidență în diferite edeme (6) (12). Davis (6) (7) arată că suprarenalectomia, la cîinele cu insuficiență cardiacă, suprimă retenția hidro-sodică și edemul. La om, o creștere a aldosteronului urinar a fost observată la indivizii cu insuficiență cardiacă (25). La acești bolnavi, raportul Na^+/K^+ este scăzut nu numai în urină, ci și în alte secreții (sudoare, salivă). La cardiaci, hiperaldosteronismul s-ar datora diminuării volemiei arteriale eficace și nu hipovolemiei globale (9). S-au descris de asemenea existența unor volo-receptori carotidieni sensibili la scăderea debitului sistolic eficace. Mai recent, s-a admis și rolul declanșant, sub influența ischemiei renale, a sistemului renină-angio-tensină, despre care se crede c-ar reprezenta elementul predominant în reglarea secreției de aldosteron. (9). Alte cercetări (13) arată că atît aldostenuria cît aldosteronemia la cardiaci ar fi normale. La acești indivizi, numai clearance-ul hepatic al acestui hormon ar fi scăzut, în urma diminuării fluxului sanguin de la nivelul ficatului.

S-a observat că în cursul insuficienței cardiace dispare *„fenomenul de scăpare"* descris de Relman și Schwartz (18) la individul normal supus la repetate administrări de aldosteron. La omul sănătos, creșterea reabsorbției tubulare distale de sodiu (în urma administrării de aldosteron) este urmată de o mărire a filtrației glomerulare. În urma acestui fenomen, la nivelul tubului distal ajung cantități sporite de apă și sodiu, care pot fi reechilibrate grație mecanismului de scăpare, care antrenează o creștere a eliminării urinare de sodiu și apă. Acest mecanism nu poate interveni la bolnavul cu insuficiență cardiacă, deoarece întreaga cantitate de Na și apă este reabsorbită la nivelul tubului proximal.

Diminuarea clearance-ului apei libere se datorește cantității scăzute de sodiu care parvine la nivelul ramurii ascendente a ansei lui Henle. Din cele de mai sus reiese că creșterea reabsorbției de Na la nivelul tubului distal, nu reprezintă la bolnavul cu insuficiență cardiacă decît un fenomen accesoriu și cantitativ neglijabil. Acest fapt reiese și din ineficacitatea relativă a medicamentelor anti-aldosteronice, cînd sînt prescrise izolat, la bolnavii cu edeme cardiace. Fenomenele de mai sus nu pot fi observate atunci cînd se administrează timp îndelungat diuretice cu acțiune esențialmente proximală, care reușesc să producă o adevărată stare de hiperaldosteronism secundar și hipokaliemie. Se poate conchide că la bolnavul cu insuficiență cardiacă, retenția hidrosodată este un fenomen precoce care, în afară de insuficiența ventriculară dreaptă pură, precede hiperpresiunea venoasă. Aceasta există în insuficiența ventriculară stîngă izolată, care, în mod clasic, nu produce edeme periferice. Retenția hidro-salină este condiționată de diminuarea debitului sanguin renal și creșterea rezistențelor arteriolare, adică printr-o insuficiență renală funcțională „d'amont", care se poate completa în cursul creșterii presiunii venoase renale precoce sau tardive (după topografia ventriculului insuficient) cu o insuficiență funcțională „d'aval" (9).

SIMPTOMATOLOGIE. Tabloul clinic se rezumă la 2 grupe de semne : a) *oligurie* mai mult sau mai puțin importantă, cu urini închise, și b) *edem periferic* asociat eventual cu edemul seroaselor și a viscerelor. Edemul se observă de obicei într-un stadiu tardiv al evoluției rinichiului cardiac și corespunde insuficienții cardiace congestive. În realitate, retenția hidro-salină este un fenomen extrem de precoce. Din punct de *vedere biologic* se observă proteinurie moderată de 1—2 g/24 ore în 88% din cazuri (17), cilindrurie inconstantă, natriurie diminuată, contrastînd cu o kaliurie normală ($Na^+/K^+ < 1$, o concentrație ureică urinară normală sau moderat mărită, o densitate urinară crescută (puterea de concentrare păstrată), azotemia normală sau moderat crescută (nu depășește 1—2 g‰ cînd oliguria este francă), un clearance glomerular normal sau moderat scăzut (numai rareori sub 80 ml/mn), o scădere francă a fluxului plasmatic renal (sub 400 ml/mn) și clearance-ul apei libere diminuat în raport cu alterarea capacității de diluție a urinei.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv de rinichi cardiac se bazează pe existența unei cardiopatii și alte simptome de decompensare cardiacă, pe efectele favorabile ale tratamentului cardiotonic și diferite probe de laborator. Examenul clearance-urilor relevă, în caz de ri-

nichi cardiac, o reducere marcată a C_{PAH}, cu fracţia de filtrare crescută. Afecţiunea este o insuficienţă renală funcţională. Acest fapt este confirmat din punct de vedere biologic prin asocierea unei hiponatriurii cu o concentrare crescută a ureei urinare, fenomen caracteristic rinichiului cardiac.

EVOLUŢIA este cu totul regresivă, dacă nu există în antecedente vreo nefropatie organică anterioară.

TRATAMENTUL rinichiului cardiac este inseparabil de acela al insuficienţei cardiace. Ameliorarea funcţiilor renale este secundară celor cardiace. Corectarea decompensării cardiace se însoţeşte de o creştere, însă nu de o normalizare, a debitului sanguin renal şi a filtraţiei glomerulare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *Aas K., Blegen E.* : Scand. J. Clin. Invest., 1949, 1, 22 ; 2. *Barger A., C., Rudolph A., Yates E.* : Am. J. Physiol., 1955, 183, 595 ; 3. *Briggs A., Fowell D., Hamilton W.* : J. Clin. Invest. 1948, 27, 210 ; 4. *Brod J., Fejfar Z.* : Quart. J. Med., 1950, 19, 187 ; 5. *Brod J. Feiferova M.* : Acta Med. Scan, 1954, 148, 273 ; 6. *Davis C., Kilpatrick J.* : Cli. Sci., 1951, 10, 53 ; 7. *Davis J., Pechet M., Ball W.* : J. Clin. Invest., 1957, 36, 689 ; 8. *Echna L., Farber S., Berger A.* : J. Clin. Invest., 1951, 30, 1250 ; 9. *Jaillard J.* : Lille Méd. 1971, 3, 467. 10. *Judson W., Hollander W,. Hatcher J.* : J. Clin. Invest. 1955, 34, 1546 ; 11. *Kattus A., Sinclair S. B.,, Genest J.* : Bull. J. Hopkins Hosp., 1949, 84, 344 ; 12. *Luetscher J., Curtis R.* : Fed. Proc. 1955, 14, 746 ; 13. *Mach R., Fabre J.* : Rapp. 28-e Congr. franc. méd. Bruxelles, 1951 ; 14. *Merrill J.* : J. Clin. Invest. 1946, 25, 272 ; 15. *Merrill J., Cargill W.* : J. Clin. Invest. 1948, 27, 389 ; 16. *Mokotoff R., Ross G., Leiter L.* : J. Clin. Invest., 1948, 27, 1 ; 17. *Race G., Scheifley C.* : Circulation, 1956, 13, 329 ; 18. *Relman A., Schwartz W.* : Am. J. Med., 1958, 24, 764 ; 19. *Reubi F.* : Néphrologie clinique. Masson C-ie, 1961 ; 20. *Roussy G., Leroux R., Oberling C.* : Précis d'anatomie pathologique, 1933 ; 21. *Schück O.* : Néphrologie für den praktischen Arzt. VEB, 1968 ; 22. *Seymour W., Pritchard W.* : J. Clin. Invest., 1942, 21, 229 ; 23. *Werkö L., Ek J.* : Circulation, 1954, 9, 687 ; 24 *Werkö L., Ek J.* : Am. heart J., 1955, 49, 823 ; 25. *Wolff H. Koczorek K.* : Lancet, 1957, 11, 63.

G. RINICHIUL DIN COLAPSUL CARDIO-VASCULAR

Colapsul este o stare de insuficienţă circulatorie periferică determinată de un dezechilibru brutal între capacitatea funcţională a patului circulator (conţinător) şi volumul lichidului intravascular (conţinut). După cum se ştie, insuficienţa circulatorie periferică acută are drept semn important hipotensiunea, cu evoluţie către colaps (6). În prezent, există o înţelegere unanimă de a împărţi insuficienţa circulatorie periferică acută în două forme clinice deosebite între ele prin gradul lor de gravitate : *colapsul cardio-vascular* şi *şocul* (2) (3) (4).

Colapsul vascular periferic se caracterizează din punct de vedere patogenetic printr-o insuficienţă circulatorie periferică tranzitorie avînd origine vagală. Acest sindrom antrenează înmagazinarea în teritoriul splahnic a unei rezerve secundar utilizabile şi o ischemie cerebrală prin desamorsajul pompei cardiace. Rezistenţele arteriolare sînt crescute, dinamica microcirculaţiei nu este afectată, fluxul capilar nu este perturbat. Ca o consecinţă a celor de mai sus, nu există anoxie care să producă leziuni morfologice ale organelor vitale. În eventualitatea că noxa care a determinat apariţia colapsului vascular periferic continuă să acţioneze, există posibilitatea evolutivă către *şocul propriu-zis*. Acesta din urmă, spre deosebire de colapsul vascular, este tot o insuficienţă circulatorie acută, implicînd o perturbare gravă şi durabilă a dinamicei microcirculaţiei, care determină un deficit acut al irigaţiei nutritive (oxigen, substraturi) a ţesuturilor, anoxie şi un defect de drenaj, care împiedică eliminarea completă a metaboliţilor tisulari acizi, ce se acumulează în spaţiul extracapilar (spaţiul extracelular şi intracelular) (2).

În urma fenomenelor de mai sus, apare o suferinţă profundă a organismului, caracterizată prin alterări funcţionale şi structurale, care pun în joc prognosticul vital. Revenind la colapsul cardio-vascular, remarcăm că manifestarea clinică cea mai importantă este căderea tensiunii arteriale la valori inferioare cifrei de 80 mmHg pentru maximă, dacă bolnavul este normotensiv. Oligo-anuria ce apare în cursul colapsului nu reprezintă decît o consecinţă funcţională a acestuia. În majoritatea cazurilor, colapsul cardio-vascular este rapid reversibil, încît nu lasă decît rareori lezionări morfologice viscerale. Spre deosebire de colaps, şocul este un sindrom general, care cuprinde obligatoriu o suferinţă celulară.

FIZIOPATOLOGIE. Scăderea debitului cardiac secundară deficitului volemic absolut sau relativ reprezintă factorul primar al unei reacţii neuro-suprarenaliene caracterizată prin creşterea valorii catecolaminelor circulante şi a tonusului simpatic, ce se traduce printr-o vasoconstricţie intensă. Singurele sectoare care scapă reacţiei vasoconstrictive sînt circulaţiile districtuale coronare şi cerebrale. La nivelul rinichiului, prima etapă a reglării volemice este reflexul diuretic.

Stimularea voloreceptorilor auriculari duce la secreţia hormonului antidiuretic. Acest răspuns renal este rapid şi scurt, durînd în medie 20 minute. A doua etapă intervine cînd variaţia volumului devine mai importantă. În aceste circumstanţe, baroreceptorii sensibili la presiunea arterială au rolul de a mări tonusul vasomotor renal. Din aceasta rezultă o diminuare a debitului sanguin renal, o diminuare a filtraţiei glomerulare şi o eliberare de renină de către aparatul juxtamedular. Creşterea secreţiei de aldosteron duce ulterior la o reabsorbţie sporită de sodiu. Deci, în timpul colapsului cardio-circulator se produce o diminuare a diurezei apoase şi a filtraţiei glomerulare şi o creştere a reabsorbţiei de sodiu.

Consecinţele clinice ale colapsului la nivelul rinichiului sînt importante. Insuficienţa renală funcţională provocată de hipotensiune se traduce clinic prin oligo-anurie. Aceasta este de scurtă durată şi diureza reîncepe de îndată ce presiunea sanguină revine la normal. Concentraţia ureică urinară este scăzută, însă ulterior ea poate creşte rapid. Proteinele sînt prezente însă în cantitate mică în urină, iar sedimentul urinar normal. Natriureza este redusă. Ureea în sînge prezintă valori moderat crescute ; ea revine rapid la cifre normale. *Examenul histologic* pune în evidenţă aspecte normale a glomerulilor şi tubilor. Interstiţiul prezintă un edem moderat şi cîteva infiltrate cu celule rotunde. Toate aceste modificări morfo-funcţionale pot reveni la normal în cîteva zile.

Din punct de vedere clinic se pot deosebi : a) *colapsuri vasculare simple,* care nu au altă expresie decît consecinţele hemodinamice ale hipotensiunii acute (paloare, ochi încercănaţi, extremităţi reci, polipnee, transpiraţii profuze, puls mic şi filiform, tulburări de cunoştinţă). În aceste cazuri, insuficienţa renală funcţională acută este reversibilă odată cu restabilirea, în cel mai scurt timp, a circulaţiei sanguine, b) *colapsuri vasculare complexe* apar atunci cînd pe lîngă hipotensiune arterială se mai asociază şi alte manifestări clinice cum ar fi febra şi icterul. În unele cazuri, insuficienţa renală acută poate fi reversibilă, însă cel mai adesea, ea evoluează spre nefropatia organică a şocului.

Diferenţierea insuficienţei renale funcţionale din colaps de cea a tubulonefritei din şoc, este posibilă prin examinarea comparativă a urinelor, urmărindu-se o serie de parametri (cantitate, concentraţia ureică urinară, ionurie) (1). Pot apare mai multe aspecte : a) reapariţia unei diureze abundente de 50—60 ml/oră, cu o concentraţie ureică urinară crescută. În acest caz este vorba de o *insuficienţă renală vindecată, fără sechele,* b) diureză scăzută sub 30 ml/oră cu concentraţie ureică urinară crescută, Na scăzut, raportul Na/K<1. Este vorba de o *insuficienţă funcţională renală datorită unei irigări sanguine insuficiente,* c) diureză scăzută cu concentraţie ureică urinară scăzută şi Na diminuat. Este o *formă intermediară de insuficienţă renală funcţională,* în care este posibilă o *evoluţie către insuficienţă renală organică,* d) diureză scăzută cu concentraţie ureică urinară diminuată, Na crescut şi raportul Na/K>1 ; în acest caz este vorba de o *insuficienţă renală organică prin necroză tubulară.*

ETIOLOGIA COLAPSULUI. Din punct de vedere etiologic, colapsul poate fi *cardiogenic* sau *hipovolemic.*

a) *Colapsul de origine cardiogenică* este normovolemic şi se caracterizează printr-o reducere importantă a debitului cardiac, o scădere a tensiunii arteriale şi o creştere a presiunii venoase centrale. El poate fi întîlnit în : 1° *tulburările de ejecţie* ale stenozelor aortice sau mitrale şi în emboliile pulmonare, 2° în *infarctul de miocard* (factorul cardiac intervine prin întinderea necrozei), care diminuă forţa de ejecţie şi prin eventualele tulburări de ritm, 3° în *tulburările de umplere* (pericardită cu tamponadă, anevrismele disecante şi unele tulburări de ritm cu cadenţă rapidă, cum ar fi tahicardia ventriculară, tahiaritmiile şi flutterul auricular), 4° în *sincopele reflexe vaso-vagale* (colapsul din inhibiţiile cardiace de origine dureroasă), care apar prin tracţiuni pe mezouri, fracturi etc.

b) *Colapsurile hipovolemice pot apare prin două mecanisme : spolierea acută a masei sanguine şi lărgirea patului vascular.*

1° *Spolierea acută a masei sanguine* se poate produce prin : *pierderi hemoragice evidente* (prin plăgi vasculare, sîngerări în masă legate de tulburări ale hemostazei, hemoragii digestive, hemoragii obstetricale) ; *pierderi hemoragice neevidente* sau *hemoragii interne* (hemotorax, ruptura splinei, fracturi, sarcină extra-uterină) ; *deglobulizare prin hemoliză* secundară cel mai adesea unei incompatibilităţi transfuzionale, prin mecanism toxic sau infecţios ; *deperdiţii hidro-electrolitice şi plasmoragiile din arsuri sau zdrobiri ale membrelor.*

2° *Lărgirea patului vascular* poate apare în următoarele circumstanţe : în *colapsurile secundare* unei septicemii sau unei bacteriemii de origine biliară, digestivă sau ginecologică. În aceste cazuri, colapsul este legat de o hipovolemie relativă prin vasoplegia sistemului capacitiv, datorită eliberării de toxine bacteriene. Endotoxina bacteriană modifică sensibilitatea peretelui vascular la substanţe vasoactive şi eliberează histamina şi serotonina. Răspunzătoare de colaps pot fi şi infecţiile cu germeni gram + ; în colapsurile din cursul *intoxicaţiilor cu barbiturice,* oxid de carbon, hipotensoare, ganglioplegice şi neuroleptice ; în *colapsul din pancreatita acută hemoragică.* Aici colapsul este determinat de unii produşi rezultaţi din

liza constituenților plasmatici, cum ar fi tripsina, care eliberează plecînd dela alfa 2-globulină un *hormon hipotensiv bradikinina și kalikreina* și *formează un hormon vasodilatator, kallidinina.* ; în *colapsul alerginic* sau *anafilactic* ; în *colapsul neurogen* ce apare în cursul encefalitelor, tumorilor intracraniene, traumatismelor, accidentelor vasculare și rahianestezie ; *colapsul din insuficiența respiratorie acută* (hipercapneea și hipoxia au un efect negativ asupra miocardului și a centrilor vasomotori) ; *colapsul anestezic sau așa-zisul ciclosocul Drips,* apare în urma unei supradozări anestezice (hipoventilația antrenează o acumulare de CO_2 în timpul intervenției, care produce o tahicardie și o vasoconstricție). Scăderea bruscă a CO_2 la trezirea bolnavului determină apariția colapsului.

TRATAMENT. Tratamentul insuficienței renale funcționale din colaps comportă mai întîi diagnosticarea etiologiei, supravegherea stării hemodinamice (puls capilar, extremități, tensiune arterială și venoasă), cunoașterea permanentă a tuturor datelor biologice ale bolnavului: diureză (cantitatea, concentrația ureei urinare, ionograma), în sînge (ionograma, creatinina, proteinele, hematocritul, O_2 și CO_2), radiografia toracică și electrocardiograma. Se aplică *tratament etiologic* și *simptomatic.*

a) *Tratamentul etiologic* variază după felul colapsului :

1° *Colapsul cardiogen* se tratează ameliorînd funcția cardiacă în primul rînd și apoi circulația periferică, indiferent că șocul survine în cursul unui infarct de miocard, a unei tahiaritmii severe prin leziune vasculară sau coronariană sau revărsat pericardic.

2° *Colapsul hipovolemic.* Primul gest care trebuie făcut este hemostaza chirurgicală asociată cu transfuzii pentru colapsul hemoragic. În funcție de tulburările hidro-electrolitice constatate se vor administra seruri fiziologice și glucozate. În colapsul din septicemii se vor administra corticoizi în doze mari (500—1 000 mg hidrocortizon) asociate cu antibiotice. În colapsul anafilactic și alergic se vor administra glicocorticoizi și vaso-constrictori puri. Colapsul anestezic va fi tratat prin vasoconstrictoare alfa-stimulante de genul métaraminol.

b) *Tratamentul simptomatic.* Insuficiența renală funcțională din colaps nu este decît un epifenomen al tabloului clinic al colapsului propriu-zis. Elementul major al succesului terapeutic și al evitării unei evoluții progresive către nefropatia de șoc este precocitatea tratamentului colapsului. Concomitent cu terapeutica etiologică, obiectivul principal al tratamentului este ameliorarea debitului cardiac

și al perfuziei tisulare grație restabilirii unei mase sanguine circulante eficace și întrebuințării judicioase a medicației vaso-active.

1° *Restabilirea unei mase sanguine circulante eficace* se face cu sînge, plasmă sau cu soluții macromoleculare. Se administrează 1—2 l în primele 2 ore pe cale intravenoasă. Trebuie supravegheată atent diureza, cordul și toleranța cardio-pulmonară. În acest scop măsurarea presiunii venoase centrale cu ajutorul unui cateter introdus printr-o venă periferică la proximitatea orificiului venei cave superioare în auriculul drept este foarte utilă. Se știe că presiunea venoasă arată relația existentă între întoarcerea venoasă și posibilitățile funcționale ale cordului drept. Această presiune este egală cu 10 cm apă. O scădere a ei presupune o insuficiență a returului venos și autorizează administrarea de sînge în timp ce creșterea ei presupune o saturare a debitului cardiac indicînd în același timp recurgerea la medicațiile vaso-active.

2° *Medicațiile vaso-active.* După corectarea hipovolemiei se poate recurge la o medicație vaso-activă. Utilizarea medicamentelor vaso-active pure este foarte discutabilă în fața unei stări de colaps confirmat. Vasoconstrictoarele pure (stimulantele receptorilor alfa din sistemul adrenergic(néosynéphrine) se utilizează numai în colapsul determinat de dispariția mai mult sau mai puțin totală a tonusului vaso-constrictor. Întrebuințarea *vasodilatatoarelor pure* (inhibitorii receptorilor alfa din sistemul adrenergic : régitine, phénoxybenzamine) este excepțională și are indicație formală atunci cînd umplerea vasculară este completă, fapt ce necesită un travaliu cardiac crescut. În schimb, sînt mai mult indicate substanțele vaso-active cu acțiune cardiotonică și vasculară cum ar fi alfastimulantele (noradrenalina métaraminol). Întrebuințarea lor este justificată cînd tensiunea arterială nu se poate determina sau cînd ea atinge valoarea critică dedesubtul căreia irigația cerebrală este direct amenințată. Scopul este de a menține o tensiune arterială de 70 mmHg. Administrarea de betastimulante (izoprotérénol) asociază unei acțiuni vasodilatatorii un efect cardiotonic. În acest sens creșterea frecvenței cardiace antrenează o ridicare a debitului, suficientă pentru a compensa diminuarea rezistenței periferice. Din contra, dacă frecvența devine foarte mare, debitul cardiac scade prin deficit de umplere. Mecanismul de acțiune a hidrocortizonului este incomplet cunoscut. Se admite că el ar determina o diminuare a rezistențelor periferice, o acțiune cardiacă inotropă și o activitate metabolică în transportul de legături bogate în energie a metabolismului anaerob.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. *Dumont-Quicampoix A., Cuvelier D.:* Lille Médical, 1971, XVI, 3, 460; 2. *Favarel-Garrigues M.:* Concours méd., 1972, 3, 335; 3. *Favarel-Garrigues M.:* Concours Méd., 1972, 4, 532; 4. *Gruber U. F., Rittman U. U.:* Triangle, 1974, 3, 91; 5. *Messmer K.:* Triangle, 1974, 13, 85; 6. *Popa G.:* Vademecum de urgenţe medicale. Edit. Medicală, Buc. 1976.

NERITA XANTHOGRANULOMATOASĂ

(Pielonefrita xanthogranulomatoasă)

Pentru prima dată, în 1916, Schlagenhaufer (11) a descris o entitate anatomo-clinică nouă caracterizată prin noduli galbeni denşi, destul de bine limitaţi, cu sediul în plin parenchim renal, la un bolnav cu pielonefrită cronică. Examenul microscopic arăta prezenţa unor granuloame multiple, care prezentau în centrul lor colonii de stafilococ, asemănătoare cu actinomicoza. Pentru acest motiv, autorul de mai sus a numit afecţiunea cu termenul de stafilomicoză, denumire acceptată şi de alţi autori (9). De atunci şi pînă în prezent, pentru definirea acestei afecţiuni au fost întrebuinţate mai multe denumiri: pielonefrită xantomatoasă, xantomatoză renală, granulom cu celule spumoase etc. Toţi aceşti termeni definesc un aspect anatomic particular, care corespunde unei înlocuiri totale sau parţiale a parenchimului renal, lezionat anterior de o pielonefrită cronică, de către macrofage burate cu lipide sau de către granuloame de resorbţie, care conţin celule spumoase şi cîteodată, celule gigante. Pînă în 1974, se publicaseră în literatură circa 160 cazuri (5) (8) (10) (2), remarcîndu-se pentru materialul statistic şi morfo-clinic lucrările lui Laurent şi colaboratorii (7), precum şi cele ale lui Habib, Levy şi Royer (6).

Boala interesează mai ales femeia între 30—60 ani. Ea este unilaterală şi sediul preferat este rinichiul drept. La copil, afecţiunea este mai rară şi pînă în prezent, au fost descrise doar 16 cazuri. Din punct de vedere simptomatologic şi morfologic, formele întîlnite la copii nu se deosebesc de cele ale adultului.

ANATOMIE PATOLOGICĂ. Afecţiunea este totdeauna unilaterală şi cu sediul aproape exclusiv la dreapta. În general, rinichiul este mărit de volum cîntărind între 500—600 g. S-au descris şi cazuri cu rinichi mic şi polilobat. Ţesutul perirenal este albicios, îngroşat şi fibros. Decapsularea este dificilă. Pe secţiune se pot descrie 2 tipuri anatomice.

1. *FORMA DIFUZĂ* se caracterizează printr-un parenchim renal omogenizat în totalitate şi o corticală redusă la o simplă bandă periferică. Cavităţile pielo-caliceale sînt foarte dilatate şi conţin o magmă gălbuie, puriformă sau gelatinoasă în care se găsesc frecvent concreţiuni calcare. Restul parenchimului este înlocuit printr-un ţesut gălbui, care ia aspectul auriu în jurul bazinetului şi al calicelor. Aici poate fi remarcată prezenţa unor cristali de acizi graşi, care au o dispoziţie stelară caracteristică. Se pot observa de asemenea multiple microabcese a căror centru este necrotic.

2. *FORMA LOCALIZATĂ* este deosebită de precedenta. În general, stratul adipos peri-renal este puţin intersat. Pe secţiune se observă prezenţa unuia sau mai multor noduli gălbui, aproape întotdeauna la polul superior, în situaţie subcorticală. Nodulii sînt perfect rotunzi, foarte net separaţi de parenchimul sănătos. Uneori, ei comportă cîteva hemoragii, ceea ce le conferă un aspect policrom, care explică confuzia posibilă cu hipernefromul. În toate cazurile, ureterul este fie normal, fie dilatat, fie din contra, strîmtorat şi moniliform la joncţiunea pielocaliceală.

Din punct de vedere histologic se observă 2 tipuri distincte de leziuni: unul corespunde *aspectului clasic* şi *altul tuberculoid.* Aceste două tipuri au puncte comune leziunile vasculare, ale ţesutului adipos peri-renal şi a căilor excretorii.

1. *Aspectul microscopic clasic* permite descrierea a patru zone: (6).

a) *zona centrală* este alcătuită dintr-un ţesut necrotic, purulent, care conţine resturi nucleare, polinucleare alterate şi celule spumoase pe cale de dezintegrare. Deseori, se pot observa calcifieri mai mult sau mai puţin concentrice, deosebite de cele din nefrocalcinoză; b) *zona granulomatoasă,* care se învecinează cu precedenta, conţine limfocite, polinucleare, plasmocite şi mai ales celule spumoase, care măsoară 30—40 μ şi pot fi confundate cu celule vegetale. Acest granulom conţine frecvent celule gigante, izolate, ce măsoară 100—150 μ şi care conţin 20—30 nuclei. Citoplasma lor este aerată şi spumoasă. În alte eventualităţi, ele se dispun în jur cu numeroşi cristali de acizi graşi şi colesterol şi au morfologia clasică a unei celule gigante de resorbţie; c) *zona intermediară* este situată la joncţiunea cortico-medulară a papilei. Este o zonă fibro-inflamatorie. Ea este alcătuită uneori dintr-un ţesut de scleroză colagenă foarte dens, foarte safranofil, în care se situează limfocite şi tubi renali atrofici, dispuşi regulat. Alteori, ea este reprezentată de o autentică margine limfoidă, care se organizează frecvent în autentice centre germinative; d) *zona periferică* se rezumă la o îngustă

lamă corticală restantă, care este sediul unor leziuni de nefrită interstițială subacută și cronică.

În afară de leziunile descrise mai sus se observă o ectazie sau din contra o atrofie tubulară în stare de involuție pseudo-tiroidiană, o scleroză colagenă densă a țesutului interstițial și o scleroză glomerulară, care poate îmbrăca aspectul de „pains à cacheter".

2. *Aspectul tuberculoid* pretează, mai ales la un microscop cu un obiectiv mai slab, la confuzia cu tuberculoza. Leziunile constau din existența unor foliculi izolați sau confluenți în care apar numeroase celule gigante, celule epitelioide și o coroană limfocitară. La un examen mai atent se poate preciza că celulele gigante posedă nuclei adesea suprapuși, care nu iau aspectul de potcoavă, citoplasma lor este spumoasă și nu eosinofilă și niciodată nu se observă o cazeificare centrală. Mai mult decît atît, ele conțin incluzii lipidice și sînt PAS pozitive. Celulele epitelioide sînt de fapt histiocite mai mult sau mai puțin alungite, nearanjate în palisadă și a căror citoplasmă este burată cu grăsimi și granulații PAS pozitive.

Punctele comune celor 2 aspecte histologice sînt : a) *leziunile paniculului adipos perirenal*, b) *alterațiile vasculare* (se manifestă prin leziuni de endarterită, care duc la reducerea lumenului vascular și c) *leziunile căilor excretorii*, reprezentate de dilatații ; lumenul este ocupat de adevărate dopuri purulente.

Din punct de vedere histopatologic, leziunile de mai sus pretează la diagnostic diferențial cu : a) *epiteliomul cu celule clare ale rinichiului*. Cînd pielonefrita xantogranulomatoasă este exclusiv reprezentată de celule spumoase, ea poate preta la confuzie cu hipernefromul. Se diferențiază prin faptul că celulele spumoase au un aspect vegetal mai puțin pronunțat decît acela al epiteliomului cu celule clare și, în plus, nu există nici mitoze și nici anomalii nucleare ; b) *inflamațiile specifice*. Trebuie de făcut diagnosticul diferențial cu *tuberculoza renală*, de care se deosebește prin aceea că în nefrita xantogranulomatoasă celulele gigante sînt cu totul deosebite de celulele lui Langhans (nucelu dispus neregulat). Citoplasma este spumoasă și conține incluzii lipidice PAS pozitive. Mai trebuie diferențiată nefrita xantogranulomatoasă și de o *micoză renală ;* c) *malacoplakia* este o boală rară caracterizată printr-o infiltrare de celule spumoase, care se localizează de obicei la nivelul sferei genitourinare, afectînd vezica și epididimul și uneori, rinichiul. În acest caz celulele spumoase sînt mai mici și conțin în citoplasma lor corpii lui Micheles și Gutman (concrețiuni calcare dispuse în straturi concentrice ; *lipomatoza renală* se diferențiază ușor prin faptul că elementele care o alcătuiesc sînt adipocite adulte și normale, care nu se pot confunda cu celulele spumoase.

ETIO-PATOGENEZĂ. Mecanismul care determină leziunile de mai sus sînt : *infecția urinară* și *obstrucția căilor urinare*. Pe lîngă acești factori determinanți, mai există și *numeroase circumstanțe favorizante*, printre care, rol important joacă o perturbare a metabolismului lipidic. a) *Infecția urinară* are cel mai important rol. În ordinea frecvenței sînt incriminați germenii : proteus, eserichia coli și, mai rar, aerobacter (7). b) *Obstrucția căilor urinare* este determinată de litiaza renală sau ureterală sau de alte cauze cum ar fi : stricturile ureterale, hipertrofia prostatică, compresiile extrinseci ale ureterului prin cancere extrarenale, prin ganglioni, diferite anomalii vasculare. Obstrucția duce la stază urinară și infecție secundară. c) *Factorii favorizanți* sînt numeroși; printre aceștia trebuiesc amintiți : diabetul, sarcina și mai ales anomaliile metabolismului lipidic (12).

PATOGENEZĂ. Prezența celulelor spumoase în țesutul interstițial al rinichiului poate fi observată nu numai în nefrita xantogranulomatoasă, ci și în unele sindroame nefrotice, în glomerulonefritele proliferative în apropierea focarelor inflamatorii sau în vecinătatea imediată a tumorilor sau a infarctului. În aceste cazuri, celulele nu sînt numeroase, sînt izolate sau așezate în grupuri mici. Majoritatea autorilor sînt de acord că celulele spumoase sînt celule de resorbție și cu această ocazie trebuie de reamintit că parenchimul renal conține cantități importante de lipide. Totuși, nefrita xantogranulomatoasă este o afecțiune cu totul diferită atît ca aspect morfologic cît și ca extenesie. Asemănarea cu alte granuloame resorbtive, care pot afecta testiculul și epididimul sau prostata (1) (4), permite a se crede că reacțiile tisulare ale acestor diferite parenchime sînt identice și țin de un mecanism de resorbție legat de necroza celulară. În acest mod s-ar explica prezența celulelor spumoase, a cristalilor de acizi grași, în jurul cărora se pot dispune eventual celulele gigante și poate și calcificările ulterioare. Obstrucția căilor urinare se întovărășește de o dilatare care duce la stază și suprainfecție, ce facilitează apariția abceselor răspunzătoare de necroza celulară.

După Habib și colaboratorii (6), fenomenele necrobiotice ar putea fi determinate și de leziunile vasculare, observate în cursul bolii (3).

Reiese că nefrita xanatogranulomatoasă reprezintă o reacție tisulară elementară la acumularea de lipide în țesutul interstițial al rinichiului, secundară unei alterări și apoi a unei degenerescențe celulare. Mecanisme identice determină apariția unor leziuni asemănătoare în alte părți ale organismului : pseudotumorile xantomatoase sau inflamatorii ale pulmonilor, pneumonia lipidică, xantogranuloamele retro-peritoneale etc.

SIMPTOMATOLOGIE. Tabloul clinic se manifestă prin dureri abdominale, slăbire, temperatură, piurie şi existenţa unei mase tumorale abdominale (de obicei în flancul drept) foarte dureroasă. Un semn de orientare diagnostică este constatarea în urină a unor resturi albicioase, care seamănă cu „bucăţi de cîlţi" (morceaux d'étoupe).

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC. Fără intervenţie chirurgicală, evoluţia bolii este progresivă spre insuficienţă renală cronică, iar prognosticul este sumbru. Cînd rinichiul controlateral este normal morfo-funcţional, prognosticul este favorabil. Tratament : boala beneficiază numai de tratament chirurgical (nefrectomie) dacă nu există contraindicaţii absolute.

BIBLIOGRAFIE :

1. *Batzenschlager A., Prévot R. :* J. Urol. Méd. Chir., 1959, 65, 566 ; 2. *Brueziere J., Bugue P. :* J. d'urol. néphr, 1974, 1–2 ; 3. *Clay A., Dupont A. :* Lille 1969, 5, 577 ; 4. *Frühling L., Lutz C. A. :* J. Urol. Méd-Chir. 1959, 65, 903 ; 5. *Ghosh H. :* Am. J. Clin. Path. 1955, 25, 1043 ; 6. *Habib R., Leyy M., Royer P. :* Arch. franc. Ped. 1968, 25, 489 ; 7. *Laurent M., Watchi J. M., Nezelof Ch. :* J. Urol., 1967, 73, 557 ; 8. *Pilorge G., Simard Cl., Freissinard-Masdefeix :* Arch. Anat. Path., 1966, 14, 34 ; 9. *Putschar W. :* Anatomie und Histologie. Vol. 6, Berlin, 1934 ; 10. *Rios-Dalenz J. L., Peacock R. C. :* Cancer, 1966, 19, 289 ; 11. *Schlagenhauffer F. :* Frankf. Z. Path. 1916 19, 139 ; 12. *Waddelle W. R., Sniffen R. C., Whytehead L. L. :* J. Torac. Surg. 1954, 28, 134.

LITIAZA RENALĂ

Sub termenul de *litiază renală* se înţelege prezenţa de concreţiuni în cavităţile pielo-caliceale. Aceasta se deosebeşte de *litiaza urinară* care este o entitate nosologică mai generală, ce înglobează litiazele renale, ureterale şi vezicale.

După R. Couvelaire, se deosebesc două tipuri de litiaze renale : *litiazele de organ* şi *litiazele de organism.*

LITIAZELE DE ORGAN sînt concreţiunile constituite deasupra unui obstacol, oricare ar fi nivelul acestuia : stenoza unui ureter, compresia prostatică, maladia de col vezical etc. Litiazele de organ secundare unor afecţiuni propriu-zise renale, cum ar fi de exemplu tuberculoza, sînt în prezent excepţionale.

LITIAZELE DE ORGANISM apar în afara oricărei anomalii urologice. Reşuta unei litiaze renale după binefrectomie şi transplantarea unui rinichi nelitiazic, demonstrează realitatea acestor litiaze. În aceste circumstanţe litiaza este secundară unei anomalii metabolice care interesează, cel mai adesea, acidul uric, fosforul, calciul, xantina, cistina şi acidul oxalic.

ETIOLOGIE. Litiaza renală de organ se constituie deasupra unui obstacol situat pe căile urinare joase : sindromul joncţiunii pieloureterale, refluxul vezico-ureteral, afecţiunile vezicale sau prostatice, complicaţiile evolutive ale unei polikistoze sau ale unei tuberculoze renale. Litiaza renală de organism nu este secundară unei anomalii a aparatului urinar (congenitală sau cîştigată), ci se datoreşte unei modificări fizico-chimice a sîngelui şi a urinei care favorizează formarea calculilor. Din această cauză se şi numesc litiaze de organism. Ele sînt de mai multe feluri : litiaze calcice, urice, fosfatice, oxalice, cistinice şi xantice.

Această clasificare se bazează pe natura chimică a calculului (mai ales calcic sau de acid uric). Aceasta trebuie cercetată la fiecare bolnav care elimină un calcul renal. Pentru acest motiv, în timpul crizelor dureroase sau a colicelor nefretice, bolnavii trebuie să păstreze calculii eliminaţi sau nisipul din sedimentul urinar. În acest sens se poate recurge şi la proba cristaluriei provocate (J. Cottet) necesară studiului cristalografic al urinei.

a) *Litiazele prin hipercalciurie.* Trebuie de la început de subliniat că orice hipercalciurie se poate complica cu o litiază renală sau cu o nefrocalcinoză. Dat fiind faptul că hipercalciuriile pot avea numeroase cauze de producere, este necesară totdeauna cercetarea sistematică a originii lor :

1. *Hiperparatiroidia* este o cauză destul de frecventă. Prezenţa ei poate fi sugerată de existenţa unor leziuni osoase, un ulcer gastric sau o pancreatită, însă diagnosticul de precizie se face pe baza testelor biologice. Certitudinea o realizează bilanţul fosfo-calcic. Sînt cazuri cînd există o hipercalcemie de bază (cu hipofosforemie) şi situaţii cînd calcemia este normală, diagnosticul neputînd fi pus decît pe teste dinamice (hipercalcemie provocată, urmată de măsurarea reabsorbţiei tubulare a fosforului). La hipertiroidieni reabsorbţia tubulară de fosfor este mai mică de 90%. Aceste două probe pot fi cuplate şi efectuate după un regim sărac în calciu, de trei zile.

2. *Imobilizarea prelungită* (fracturi de gambă, paraplegie etc.) poate antrena, după o perioadă de 2—3 luni, o litiază calcică.

3. *Un aport excesiv de calciu sau de vitamina D* poate antrena de asemenea o calciurie, ea însăşi o cauză a litiazei. Sursa unei litiaze poate fi de asemenea şi regimurile hiperlactate şi foarte alcaline, care se prescriu la ulceroşi (sindromul Burnett). Apariţia litiazei calcice la un ulceros poate evoca şi posibilitatea unei hiperparatiroidii.

4. *O hipercalciurie* poate fi indusă de către osteoporoze spontane sau terapeutice, de maladia lui Besnier-Boeck-Schaumann, de acidoza hipercloremică tubulară etc.

5. *Hipercorticismul spontan sau terapeutic* se întovărăşeşte adesea de o hipercalciurie, care poate genera o litiază calcică.

6. Mai trebuiesc amintite şi aza-zisele *hipercalciurii esenţiale,* cînd nu se găsesc cauze care să explice eliminarea urinară crescută de calciu.

b) *Litiazele urice* pot fi *primitive* sau *secundare* unei gute (1 din 6 bolnavi cu gută prezintă litiază renală şi 1 din 3 bolnavi litiazici este gutos) sau unui *sindrom mieloproliferativ* (leucemie acută sau cronică mai ales după radio sau chimioterapie). Litiaza urică poate apare secundar după diaree cronică.

Litiazele urice se caracterizează prin prezenţa unor calculi mici, rotunzi, coloraţi în galben-brun sau roşu. Ei sînt radiotransparenţi, în afară de litiazele infectate. În urină se găsesc cristali de acid uric ; pH-ul urinar este acid. Litiazele urice se caracterizează printr-o eliminare spontană mai frecventă de calculi decît celelalte litiaze.

c) *Litiazele oxalice* sînt de asemenea calcice. Ele pot fi primitive sau secundare unei hiperoxalurii (normal : sub 30 mg/24 ore), unei tulburări a metabolismului acidului oxalic, unui diabet sau unui regim foarte bogat în alimente oxaligene. Se caracterizează clinic prin frecvente hematurii, din cauza asperităţii şi a faţetelor ascuţite prezentate de cristalii respectivi.

d) *Litiazele fosfatice* sînt în general litiaze calcice. Ele sînt facilitate de diferite infecţii urinare, în care germenii cel mai frecvent întîlniţi sînt proteus şi stafilococul. Aceste litiaze au caracter recidivant.

e) *Litiazele cistinice* sînt totdeauna secundare unei hipercistinurii (normal : 200 mg/24 ore), care, după cum se ştie este o tubulopatie benignă în care este interesat pe lîngă metabolismul cistinei şi acela al argininei, lizinei şi ornitinei. Este o anomalie ereditară cu caracter recesiv. Diagnosticul se pune pe baza prezenţei cristalilor de cistină în urină şi a cromatografiei acizilor aminaţi urinari, precum şi pe baza reacţiei lui Brandt şi (sau) a lui Sullivan. Evoluţia acestor litiaze este lentă însă ineluctabilă.

f) *Litiazele xantice* sînt cu totul excepţionale şi se întovărăşesc în general, de hiperxantinurie.

FIZIOPATOLOGIE. Se ştie că pentru dezvoltarea unei litiaze renale este necesară existenţa unor factori favorizanţi : anomalie urologică pentru litiaza de organ şi o anomalie biologică, care să creeze condiţii fizico-chimice propice, pentru litiazele de organism.

Prezenţa în exces în urină a unor substanţe apte a se cristaliza nu este suficientă pentru apariţia unei litiaze renale. Mult mai importantă este concentraţia substanţelor dizolvate. Astfel, în geneza unei litiaze, un factor important este oliguria. Aceasta poate fi secundară unei absorbţii insuficiente de lichide sau a unei deperdiţii apoase importante sau chiar unei nefropatii. Prin acelaşi mecanism acţionează şi staza urinară, precum şi malformaţiile căilor urinare şi obstacolele ce se opun scurgerii urinei. Variaţiile pH-ului urinar sînt foarte importante pentru că unele substanţe nu precipită decît la un anumit pH. Astfel, litiaza urică sau cistinică necesită un pH urinar acid, litiaza oxalică un pH mai mare de 6, iar litiaza fosfatică nu apare decît dacă pH-ul este franc alcalin.

După cum se ştie, pH-ul urinar depinde de regim : regimul carnat se întovărăşeşte de eliminarea de fosfaţi monobazici şi dibazici, deci urine acide. Regimul vegetarian se întovărăşeşte de eliminarea de fosfaţi tribazici, deci de urine alcaline. Unele medicamente pot modifica pH-ul urinar. O alcalinizare importantă a urinelor se observă în infecţiile urinare, mai ales cu stafilococ sau proteus, care descompune ureea eliminînd amoniacul. Izohidruria, adică fixitatea urinară a pH-ului (normal : 4,5—8) poate favoriza anumite litiaze. Astfel, izohidruria acidă (fluctuaţii externe 4,5—2,5) favorizează apariţia litiazei urice în timp ce izohidruria alcalină favorizează litiaza fosfo-calcică. Izohidruria neutră sau uşor acidă se întovărăşeşte de calculi de oxalat de calciu.

S-a demonstrat că pentru formarea calculilor renali, pe lîngă factorii de mai sus, mai este necesară şi existenţa unui nucleu de formare a calculului (centru de cristalizare). Acesta poate fi constituit din microbi sau leucocite aglutinate (resturi inflamatorii) sau din celule epiteliale descuamate şi alterate. Hipovitaminoza A care predispune la keratinizarea epiteliului urinar joacă un rol în apariţia litiazei, ca şi leziunile preexistente ale căilor excretoare ale rinichiu-

lui. Şi, în sfîrşit, un rol favorizant îl poate avea şi diminuarea coloizilor protectori de la nivelul căilor urinare. Astfel, mucina, acidul nucleinic şi acidul condroitin-sulfuric se opun, în mod normal, la formarea de calculi. Absenţa acestora favorizează apariţia litiazei.

SIMPTOMATOLOGIE. Existenţa unei litiaze renale poate fi sugerată de eliminarea unui calcul sau printr-o simptomatologie clinică specifică. În multe cazuri, litiaza renală poate fi asimptomatică, traducîndu-se doar prin dureri lombare moderate şi intermitente. În alte cazuri, diagnosticul afecţiunii necesită efectuarea unor examene complementare. Litiaza nisipoasă se caracterizează prin dureri lombare, urini tulburi şi intens colorate, care lasă un sediment asemănător prafului de cărămidă.

a) În majoritatea cazurilor, litiaza renală se manifestă prin *dureri lombare cu aspect polimorf.* Deşi nu au caractere specifice, aceste dureri reprezintă semne preţioase de orientare pentru existenţa unei litiaze renale. Se pot prezenta sub forma :

— *unei colici nefretice,* care reprezintă un sindrom dureros paroxistic determinat de punerea brutală sub tensiune a căilor excretorii renale printr-un spasm pielic sau ureteral declanşat de migrarea unui calcul. De obicei, durerea este unilaterală, apare brusc, fiind favorizată de trepidaţii (mers prelungit, călătorii), o cură de diureză şi anumite regimuri alimentare. Durerea este adesea intolerabilă şi pleacă din regiunea renală pentru a iradia spre organele genitale şi faţa antero-internă a coapsei. În timpul crizei, bolnavul este anxios şi agitat, luînd o poziţie antalgică. Sediul durerii depinde de localizarea calculului (durere lombară cînd calculul se găseşte în bazinet şi durere abdominală sau genitală cînd acesta se găseşte în ureter). Durerea se poate însoţi de o stare de şoc, febră, greţuri, vărsături şi stări pseudo-oclusive determinate de un ileus reflex. Emisia cîtorva picături de urină este frecventă şi dureroasă (tenesme vezicale). Ea se poate întovărăşi de hematurie micro sau macroscopică. Se poate verifica în numeroase cazuri regula veche că „durerea este cu atît mai intensă cu cît calculul este mai mic".

După migrarea calculului în vezică sau retrograd în bazinet, durerea dispare, bolnavul adoarme epuizat, după ce în prealabil a emis urini abundente, clare sau uşor hemoragice.

Colica nefretică poate îmbrăca deseori caracter atipic. Durerea poate fi anterioară, iradiaţiile aberante (mai ales posterioare). În aceste cazuri, diagnosticul este dificil de pus şi necesită diferenţierea de alte dureri abdominale (colică hepatică, pancreatită, infarct mezenteric, infarct de miocard posterior, sindrom peritoneal, ocluzie intestinală). Colica nefretică poate dura ore sau chiar zile.

— *uneori durerea este mult mai atipică,* manifestîndu-se printr-o simplă lombalgie surdă, uni sau bilaterală, cu sau fără paroxisme, întovărăşită sau nu de semne urinare.

b) *Semnele urinare ale litiazei renale sînt inconstante.* În ceea ce priveşte *hematuria,* aceasta este totală (hematurie renală) şi survine cel mai frecvent în cursul unei crize de colică nefretică sau de simplă mobilizare bruscă. Ea poate fi micro sau macroscopică. Cînd este izolată, ea poate necesita o cistoscopie, care are avantajul de a preciza originea ei renală şi care rinichi este interesat. Prezenţa unei *proteinurii* nu este excepţională. Ea poate fi determinată de o pielonefrită cronică incipientă sau, mai ales, de o infecţie urinară.

c) *Existenţa unei complicaţii,* ca : *piurie, pielonefrită acută, anurie mecanică, hidronefroză şi nefrită interstiţială cronică,* sugerează de multe ori, existenţa unei litiaze renale.

d) *Existenţa unei infecţii favorizează litiaza* şi aceasta, la rîndul ei, constituie o poartă deschisă pentru infecţie.

e) La bărbat *se pot observa diferite tulburări* în cursul evoluţiei unei litiaze renale : hemospermie, poluţii nocturne sau dureri testiculare. Emisia urinară de nisip roşu este caracteristică litiazei urice, în timp ce nisipul alb indică mai curînd o litiază fosfatică.

f) *Examenul obiectiv* poate aduce elemente valoroase pentru diagnosticarea litiazei renale. Astfel, palparea, în afara crizelor, pune în evidenţă *numeroase puncte dureroase :* în regiunea lombară, mai ales în unghiul costo-vertebral, la palparea punctului ureteral mijlociu situat în treimea externă a liniei biiliace, sau a punctului ureteral inferior (la tuşeul vaginal sau rectal).

DIAGNOSTICUL POZITIV ŞI DIFERENŢIAL

a) *Diagnosticul pozitiv* de litiază renală este numai rareori dificil. El se sprijină pe *argumente clinice, de laborator* şi *radiologie.*

— *argumentele clinice principale* au fost deja evocate şi ele aparţin mai ales interogatoriului : existenţa în antecedente a unui calcul, a unor colici nefretice, lombalgii atipice etc. şi pe prezenţa hematuriei, proteinuriei, precum şi pe apariţia unei complicaţii infecţioase sau mecanice. Rareori, la examenul fizic al bolnavului se pot obţine mai multe informaţii (dureri la palparea lojii lombare, prezenţa unui rinichi mare hidronefrotic etc.).

— *argumentele biologice* în sprijinul diagnosticului de litiază renală sînt : hematuria (verificată prin proba de mers), examenul chimic al cristalilor din sedimentul urinar, reacţia acidă sau alcalină a urinilor din 24 ore (în litiaza urică reacţia urinei este acidă, în timp ce în cea fosfatică ea este alcalină). Hipercalcemia cu hipofosforemie implică o origine paratiroidiană a litiazei sau cel puţin,

tulburări osoase. O hiperuricemie sugerează prezența gutei și a litiazei urice.

— *argumentele radiologice* precizează diagnosticul de litiază renală. Deseori, pentru diagnostic sînt suficiente radiografiile abdomenului fără preparare specială. Pe aceste clișee, calicele și bazinetul se proiectează într-un pătrat a cărui latură internă atinge centrul primelor vertebre lombare. Clișeele din profil permit diagnosticul diferențial între un calcul urinar și stercolit, flebolit, ganglion calcifiat sau calcul biliar. Calculii urinari se proiectează pe coloana vertebrală. Urografia intravenoasă este indispensabilă pentru a evidenția calculii radio-transparenți și mai ales, pentru precizarea stării morfologice și funcționale ale căilor supra și subiacente. Cînd ureea depășește în sînge 0,80 g/l, clișeele sînt de proastă calitate și adesea, ilizibile. Tehnicile prin perfuzia lichidului de contrast permit a se obține, fără pericol, imagini bune chiar cînd azotemia depășește 1 g/l. Injectarea retrogradă a produsului opac sau mai bine, de aer (uretero-pielografie retrogradă) este limitată cînd existența unui obstacol nu permite opacefierea cavităților pielo-caliceale prin urografie intravenoasă. Radiografiile pot preciza numărul, sediul și aspectul calculilor. Aspectul calculilor poate evoca unele etiologii : calculii radiotransparenți sînt de acid uric, cei de oxalați sînt colțuroși. Existența unui calcul coraliform, mulat pe cavitățile caliceale este un element peiorativ. Pe baza calității opacefierii cavităților după urografie intravenoasă se poate aprecia și valoarea funcțională a celor doi rinichi. Mai pot fi precizate de asemenea unele complicații mecanice cum ar fi dilatările pielice și caliceale. Descoperirea unei anomalii a căilor excretorii sau a parenchimului renal permite punerea diagnosticului de litiază de organ.

COMPLICAȚII. În absența unui tratament etiologic, este aproape imposibil ca o litiază renală să nu se complice. Complicațiile sînt : *mecanice, infecțioase* și *renale parenchimatoase și funcționale.*

1. *Complicațiile mecanice :* a) *Anuria* se observă în cazuri de litiază pe un singur rinichi (celălalt fiind lipsă sau suprimat funcțional), în litiaza bilaterală și în litiaza unilaterală cu oprire secretorie reflexă de partea opusă. Pentru diagnosticul anuriei, în aceste cazuri, este necesar un cateterism ureteral. b) *Hidronefroza* este o altă complicație legată de existența unui obstacol, adesea ureteral. De obicei latentă, hidronefroza poate fi diagnosticată radiologică prin prezența imaginelor tipice „en boules". Influența hidronefrozei asupra funcției renale ulterioare este defavorabilă și rapidă, mai ales dacă se asociază concomitent și o infecție urinară.

2. *Complicațiile infecțioase* sînt favorizate de distensia bazinetului. Aceste infecții nu se deosebesc de alte infecții urinare. Ele pot îmbrăca diferite aspecte : simplă piurie, cistită (cu piurie, polakiurie, usturimi la micțiune), pielonefrită acută (lombalgii, febră), pionefroză (piurie, semne de infecție gravă), perinefrită (piurie inconstantă, semne locale). Aceste infecții urinare, la bolnavii cu litiază urinară sînt deosebit de grave expunîndu-i la recidive și la constituirea unei pielonefrite cronice.

3. *Pielonefrita cronică* se datorește infecțiilor urinare repetate și hidronefrozei prelungite. Se caracterizează printr-o diminuare precoce a funcțiilor de concentrare și de acidifiere a urinei, o acidoză hipercloremică, o pierdere urinară de sodiu și prin absența vreme îndelungată a hipertensiunii arteriale și a hiperazotemiei.

4. *Insuficiența renală* se instalează tardiv într-o litiază renală. Ea apare mai frecvent în litiazele cu calculi mari fosfatici și bilaterali. Poate regresa după ablația calculilor. Infecția urinară favorizează apariția insuficienței renale.

În scopul depistării la timp a unor eventuale complicații, la fiecare litiazic se vor efectua următoarele examene : urografie intravenoasă sau radiografie renală pe gol, examen cito-bacteriologic al urinei, proba Addis-Hamburger, dozarea proteinelor urinare, clearance-ul ureei și al creatininei endogene și examenul fundului de ochi.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL LITIAZEI RENALE. Extrem de rar, o litiază renală poate fi confundată mult timp cu alte afecțiuni nefrologice sau urologice. Greșeala cea mai frecventă constă în nediagnosticarea unei litiaze care evoluează latent de multă vreme. Trebuie de gîndit la o litiază ori de cîte ori este vorba de un individ hiperparatiroidian și gutos, de un bolnav care sufere de infecții urinare repetate și inexplicabile și care se plînge de lombalgii. De obicei, diagnosticul diferențial se face cu complicațiile litiazei : anurie, hidronefroză, perinefrită, pielonefrită cronică și insuficiență renală.

EVOLUȚIE. Evoluția diferă de la bolnav la bolnav. De obicei, numai în mod excepțional, pot apare complicații chiar de la început. Se poate deosebi o perioadă de debut și una de complicații : a) *în perioada de debut* diagnosticul este improbabil fără radiografie (urografie). În această perioadă boala evoluează cu dureri și infecții urinare. b) *perioada complicațiilor* poate apare precoce sau foarte tardiv. Complicațiile nu sînt obligatorii, însă cînd apar imprimă bolii

o gravitate deosebită. Complicaţiile sînt mai frecvente în litiazele recidivante şi mai rare atunci cînd formarea calculilor nu se mai repetă. Ablaţia chirurgicală a calculilor sau influenţarea favorabilă a etiologiei lor duce la ameliorarea afecţiunii, mai ales atunci cînd nu este vorba de calculi coraliformi.

PROGNOSTICUL depinde de numărul, dimensiunele şi de situaţia calculilor, de prezenţa sau de absenţa obstrucţiei şi infecţiei. Calculii cu un diametru mai mare de 1 cm au puţină şansă de eliminare spontană. Orice calcul care nu se elimină conduce mai devreme sau mai tîrziu, la distrucţia rinichiului. Trebuie de asemenea de ţinut seama că litiaza renală este una dintre cauzele cele mai frecvente de hidronefroză. Un prognostic rezervat îl are orice anurie care durează mai mult de cîteva ore.

TRATAMENT

a) *Tratamentul profilactic* constă din combaterea stazei şi infecţiei urinare. Bolnavii care stau imobilizaţi la pat trebuiesc mişcaţi precoce. Trebuiesc administrate cantităţi abundente de lichide. Cînd apar cristali în sediment, se va proceda la corijarea pH-ului urinar şi a regimului alimentar.

b) *Tratamentul curativ.*

1. *Cura de diureză.* Ea este totdeauna recomandată, oricare ar fi etiologia litiazei renale, în afară de insuficienţa renală avansată. Vor fi asigurate diureze mai mari de 2 litri/24 ore, mai ales în cele cistinice, în care bolnavul trebuie obligat să bea şi în timpul nopţii. Un context favorabil pentru cura de diureză îl oferă şi tratamentul cu ape minerale (Olăneşti, Slănic, Evian, Vittel etc.).

2. *Dizolvarea calculilor urinari* se poate obţine prin regim dietetic şi prin tratament medicamentos adecvat fiecărei forme de litiază renală.

1° *În litiaza urică* regimul trebuie să fie sărac în purine, evitîndu-se carnea (în special vînat) şi unele specii de peşti (sardele, scrumbii). Alcalinizarea urinelor se va face administrînd bicarbonat de sodiu 5—6 g pe zi, carbonat de sodiu sau Tham în sirop, pentru a realiza un pH urinar de 6,5. Este util ca în caz de gută, să se asocieze allopurinol pentru reducerea uricuriei. Infecţia urinară datorită alcalinizării favorizează precipitarea fosfato-amoniaco-magneziană ; pentru a se împiedica această eventualitate, urinele vor fi permanent desinfectate. S-a dovedit de o remarcabilă eficienţă soluţia lui Atsmon-Howard, care conţine acid citric 40 g, citrat de sodiu 60 g, citrat de potasiu 66 g, extract de portocale şi lămîie 6 g şi sirop 600 g. Se administrează cîte 2—3 linguri pe zi.

2° *În litiaza oxalică* se va face o restricţie cu alimente bogate în oxalaţi (rubarbă, măcriş, sparanghel, sfeclă etc.) permiţîndu-se cărnurile. În această formă de litiază, regimul dietetic şi tratamentul medicamentos nu reuşesc să obţină dizolvarea calculilor. Dietetica trebuie să atace cei 3 factori ai precipitării, generatori de litiază oxalică : insuficienţa diurezei, hipercalciuria şi hiperoxaluria. Tratamentul medical nu poate fi decît preventiv : încercarea de reducere a hipercalciuriei (acidphytique-benzthiazide). Unii încearcă piridoxina, sărurile de magneziu, aspirina, soluţia lui Sudy pe bază de acid citric, soluţia lui Thomas pe bază de acid citric, acid malic şi gluconat de sodiu.

3° *În litiazele calcice* se va face o restricţie a alimentelor bogate în calciu şi acidifierea urinelor (5,4—6,6) prin clorură de amoniu şi mai ales, acid fosforic şi metionină.

4° *În litiazele cistinice* este indicată o alcalinizare a urinelor la un pH mai mare de 7,5 şi utilizarea de d-penicillamină (cu prudenţă). În această formă de litiază, tratamentul medicamentos este foarte eficace.

5° *Litiaza fosfo-calcică* este cea mai rebelă la tratamentul medical. Tratamentul acidifiant prin clorură de amoniu nu este eficace decît ca adjuvant post-operatoriu. Aceeaşi slabă acţiune o exercită şi hipofosfaturicele (lithigel).

3. *Tratamentul durerii.* Se vor evita opiaceele recurgîndu-se la atropinice, spasmalgice (papaverină, baralgine, bergonal), khelline.

4. *Tratamentul complicaţiilor :* cateterizarea ureterilor se afectează în caz de înclavarea la acest nivel a unui calcul, antibiotice în caz de infecţii.

5. *Tratamentul chirurgical* are 3 indicaţii majore : *litiazele rău tolerate* (intervenţii de necesitate), *extracţia unui calcul rezistent la medicaţie* şi *nefrectomie* pentru pionefroză sau litiază de organ.

BIBLIOGRAFIE :

1. *Attali J. R. :* Gaz. Med. France, 1969, 76, 3973 ; 2. *Corrado F. Zucchelli P. :* Urologia, 1972, 39, 32 ; 3. *Mazeman E. :* Lille Med. 1972, 17, 309 ; 4. *Prunier Ph. :* Gaz. Med. France, 1972, 79, 1161.

DATE BIOLOGICE NORMALE NECESARE EXPLORĂRII PARACLINICE A RINICHIULUI

I. DATE ANATOMO-HISTO-FIZIOLOGICE

1. *Greutatea rinichiului*	*bărbați*	313 g
	femei	257 g
2. *Diametrele rinichiului*	*longitudinal*	11 cm
	transversal	5 cm
	sagital	3 cm
3. *Lungimea ureterului*		27—30 cm.
4. *Lungimea uretrei*	*bărbați*	15—17 cm
	femei	3—4 cm
5. *Capacitatea vezicală*		200—400 cm.
6. *Presiunea vezicală*		20—35 cm apă
7. *Volumul corticalei renale*		48,5 ml.
8. *Volumul medularei renale*		20,8 ml.
9. *Raport volum corticală/volum medulară*		2,3
10. *Numărul total al glomerulilor*	*bărbați*	2190.000
	femei	1.180.000
11. *Diametrul glomerulului*		200 μ
12. *Lungimea unui glomerul*		500 μ
13. *Suprafața unui capilar*		0,78 mm^2
14. *Suprafața totală capilară*		1,56 m^2
15. *Presiunea medie în artera renală*		75 mmHg
16. *Presiunea medie glomerulară*		65 mmHg
17. *Presiunea arteriolei eferente*		40—60 mmHg.
18. *Presiunea capilarelor peritubulare*		27 mmHg.
19. *Presiunea venoasă renală*		14—15 mmHg.
20. *Presiunea în tubii uriniferi*		26—28 mmHg.
21. *Presiunea interstițială*		14—18 mmHg
22. *Presiunea intracapsulară*		5—10mmHg.
23. *Lungimea totală a nefronilor din ambii rinichi*		70 km.
24. *Suprafața tubulară totală*		+ 6 m^2
25. *Numărul fiziologic de micțiuni în 24 ore*	*bărbați*	4—5 ori
	femei	3—4 ori
26. *Presiunea eficientă de filtrare*		30—35 mmHg
27. *Presiunea onkotică*		25—30 mmHg.
28. *Concentrația osmotică a plasmei*		300 mOsm

II. VALORI NORMALE ALE SUBSTANȚELOR DIN SÎNGE, PLASMĂ ȘI SER

1. *Acetona din ser*		0,3—2,0 mg/100 ml.
2. *Aldolaza din ser*	*bărbați*	33 unități
	femei	19 unități

3. *Azotul total neproteic*		20—30 mg/100 ml.
4. *Azotul rezidual* (azotul total — azotul ureic)		5—15 mg/100 ml.
5. *Azotul ureic* (valoarea ureei×0,466)		10—20 mg/100 ml.
6. *Azotul aminat*		3—6 mg/100 ml.
7. *Amoniacul*		40—70 mcg/100 ml.
8. *Amilaza* (Somogyi)		80—150 unități.
9. *Baze totale în ser*		145—160 mEq/l.
10. *Bilirubina totală în ser*		0,3—1,1 mg/100cc.
11. *Bilirubine în ser*	*directă*	0,1—0,4 mg/100
	indirectă	0,2—0,7 mg/100
12. *Calciu în ser*	*total*	4,5—5,5 mEq/l
	ionizat	2,1—2,6 mEq/l
13. *Carotenul în ser*		50—300 mcg/100
14. *Rezerva alcalină*		26—28 mEq/l.
15. *Tensiunea bioxidului de carbon* (pCO_2		35—45 mmHg.
16. *Puterea de combinare a* CO_2		24—29 mEq/l.
17. *Ceruloplasmina în ser*	23—44 mg/100 ml.	(280—750 unități)
18. *Clorul în ser*		98—106 mEq/l.
19. *Clorul globular*	50—52 mEq/l.	(1,6—1,8 g/litru).
20. *Clorura de sodiu în ser* (în clor)		355—376 mg/100 ml.
21. *Clorura de sodiu în Na* (în ser)		585—620 mg/100 ml.
22. *Colesterolul din ser*	*total*	150—250 mg/100 ml
	esterificat	68—76%
23. *Colinseteraza în ser*		0,5—1,3 unități
24. *Cupru în ser*	*femei*	85—150 mcg/100
	bărbați	70—140 mcg/100
25. *Creatina*		0,2—0,8 mg/100
26. *Creatinina*		0,7—1,5 mg/100
27. *Crioglobuline în ser*		0
28. *Punctul crioscopic al plasmei* (Delta)		—0,56—0°57
29. *Fibrinogenul în plasmă*		200—400 mg/100
30. *Dehidrogenaza lactică* (SLDH)		200—520 unit.
31. *Globulinele*		2,5—3,5 g/100 ml.
32. *Glucoza à jeun* (Folin-Wu)		80—120 mg/100 ml.
33. *Glucoza „adevărată"*		60—105 mg/100 ml.
34. *17-hidroxicorticoizi în plasmă*		5—25 mcg/100 ml.
35. *Icterus index*		4—7.
36. *Imunoglobuline*	*IgG*	1244±220 mg/100 ml.
	IgA	300±90 mg/100 ml.
	IgM	120±35 mg/100 ml.
	IgD	3±30 mg/100 ml.
37. *Iodul din ser (extras prin butanol)* IgE		3,5—6,5 mcg/100
38. *Iodul legat de proteine* (PBI)		3,5—8,0 mcg/100
39. *Ferul* (sideremia)		75—175 mcg/100
40. *Capacitatea de legare a ferului în ser*		250—410 mcg/100
41. *Capacitatea de saturare a ferului în ser*		20—55%
42. *17-ketosteroizii în plasmă*		19—125 mcg/100 ml.
43. *Acidul lactic în sînge*		6—16 mg/100 ml.
44. *Lipaza serică*		1,5 unit. (ml. NaOH N/20)
45. *Lipidele totale în ser*		450—850 mg/100

	colesterol	150—250 mg/100
	colesterol esterif	68—70%
46. *Fracțiunile lipidice*	*fosfolipide*	6—12 mg/100 ml.
	acizi grași	190—420 mg/100 ml.
	trigliceride	0—150 mg/100 ml.
47. *Magneziu în ser*		1,8—3,6 mg/100
48. *Osmolaritatea serului*		285—295 mOsm/litru
	capacitate	16—24 vol. %
	conc. sînge arteră.	17,3—22,3 vol. %
49. *Oxigenul*	*conc. sînge venos.*	10—16 vol. %
	saturație arterială	94—99% din capacit.
	saturație venoasă	60—85% din capacit.
50. *Tensiunea arterială de oxigen* (pO_2)		75—100 mmHg.
51. *pH arterial*		7,33—7,45
52. *pH sînge venos*		7,27—7,43
53. *Phenilalanina din ser*		mai mic ca 3 mg%
	King-Arsmstrong	1,0—5,0 u
	Bodansky	0,5—2,0 u
54. *Fosfataza acidă din ser*	*Gutman*	0,5—2,0 u
	Shinowara	0,1—1,1 u
	Bessey-Lowry	0,8—0,63 u
	King-Armstrong	5,0—13,0 u
	Bodansky	2,0—4,5 u
55. *Fosfataza alcalină din ser*	*Gutman*	3,0—10,0 unități
	Shinowara	2,2—8,60 unități
	Bessey-Lowry	0,8—2,30 unități
56. *Fosfatul anorganic din ser*		2,4—5,0 mg/ml 100.
57. *Potasiu*		16,0—22,0 mg/100 ml (3,5—5,0 mEq/litru
58. *Proteinele totale din ser*		6,0—8,5 g/100 ml.
59. *Proteinele (proteinograma)*	*serine*	3,5—5,5 g/100 (52—68%)
	globuline	2,5—3,5 g/100 (32%)
	alfa 1	0,2—0,4 g/100 (2—5%)
	alfa 2	0,5—0,9 g/100 (7—14%)
60. *Globulinele*	*beta*	0,6—1,1 g/100 (9—15%)
	gamma	0,7—1,7 g/100 (11—21%)
61. *Raportul albumine/globuline (cîtul albuminos)*		1,6—1,8.
62. *Rezerva alcalină*		55—70 vol. CO_2%.
63. *Acidul piruvic în plasmă*		1.0—2,0 mg/100 ml.
64. *Nitrogen-polipeptidic*		1,5—3,0 mg/100 mll
65. *Glutation*		26,0—41,1 mg/100 ml.
66. *Guanidină*		0,2—0,3 mg/100 ml.
67. *Glicocianamină*		0
68. *Glutamină*		6—6,0 mg/100 ml.
69. *Tiramină*		0,1—0,2 mg/100 ml.
70. *Glucozamină*		97±8,3 mg/100 ml.
71. *Indican*		0,03—0,16 mg/100 ml.
72. *Histamină*		18—29 mg/100 ml. (73)
73. *Colină*		4—6 gamma/100 ml. (72)
74. *Corpi adenozinici*		1,09 mg/100 ml.
75. *Alanina*		3,2—6 mg/100 ml.
76. *Arginina*		1,6—3,7 mg/100 ml.
77. *Acid asparaginic*		0,6—1,4 mg/100 ml.

78. *Cistină*		urme — 1,98 mg/100 ml.
79. *Glicocol*		0,8—2,8 mg/100 ml.
80. *Histidină*		1,4—2,9 mg/100 ml.
81. *Izoleucină*		1,5—2,3 mg/100 ml.
82. *Leucină*		2,1—5,4 mg/100 ml.
83. *Lizină*		2,1—5,4 mg/100 ml.
84. *Metionină*		0,3—1,1 mg/100 ml.
85. *Fenilalanină*		1,5—2,4 mg/100 ml.
86. *Serină*		1,16 mg/100 ml.
87. *Treonină*		1,0—3,2 mg/100 ml. (87)
88. *Tirozină*		0,9—1,5 mg/100 ml.
89. *Valină*		2,2—4,9 mg/100 ml.
90. *Acid glutamic*		3,1—4,8 mg/100 ml.
91. *Glutamină*		7,0—8,3 mg/100 ml.
92. *Azot aminic total*		3,4—5,0 g/100 ml.
93. *Puterea tampon a diferitelor sisteme tampon din sînge* :	CO_3HNa	18mEq/litru
	Hemoglobinat/hemoglobină	8 mEq/litru
	Proteinat/proteine	1,7 mEq/litru
	Alte sisteme	0,3 mEq/litru.
94. *Sodiul în ser* (Na)		136—145 mEq/l sau 313—334 mg/100 ml.
95. *Serotonina suspensie plachetară*		0,1—0,3 mcg/ml.; în ser 0,1—0,32 mcg/ml.
96. *Sulfații anorganici din ser*		0,8—1,2 mg/100 ml.
97. *Tiroxina iodică* (T_4) *în ser*		2,9—6,4 mcg/100 ml.
98. *Transaminaza din ser*	*transaminaza piruvică*	5—40 unit./ml.
	transaminaz aoxalacetică	3—35 unit./ml.
99. *Ureea în sînge* (BUN)		10—20 mg/100 ml.
100. *Ureea în ser*		20—50 mg/100 ml.
101. *Acidul uric*	*bărbați*	2,5—7,0 mg/100 ml.
	femei	1,5—6,0 mg/100 ml.
102. *Vitamina A în ser*		20—80 mcg/100 ml.
103. *Vitamina* B_{12} *în ser*		200—800 mcg/100 ml.
104. *Vitamina C în ser*		0,4—1,5 mg/100 ml.

III. SUBSTANȚE PREZENTE ÎN URINĂ (VALORI NORMALE)

1. *Acetona*		0
2. *Aldosteronul*		6—16 mcg/24 ore
3. *Alfa-amino-nitrogen*		64—199 mg/24 ore
4. *Amoniac* (Conway)		30—50 mEq/24 ore
5. *Aciditate titrabilă*		50—70 mEq/24 ore
6. *Aciditate liberă* (Acidit. titrabilă-amoniac)		10—30 mEq/24 ore
7. *Amilaza (Somogyi)*		260—950 unit./24 ore.
8. *Addis-Hamburger* (testul)	*hematii* (1000/mn) :	0—130.000/24 h.
	leucocite (1000/mn:	0—650.000/24 h.
	celule epit. (1000/mn):	100.000/24 h.
	cilindri hial. (1—3/mn) :	0—2000/24 ore
9. *Calciu* (dieta obișnuită)		250 mg/24 ore
10. *Calciu* (dieta săracă (Bauer-Aub)		150 mg/24 ore

11. *Catecholamine*	*norepinefrina*	sub 100 mcg/24 ore.
	epinefrina	sub 10 mcg/24 ore
12. *Gonadotropina corionică*		0
13. *Cupru*		0—30 mcg/24 ore
14. *Creatina*		sub 100 mg/24 ore
15. *Creatinina*		15—25 mg/kg/24 ore
16. *Cistina și cisteina*		0
17. *Acidul delta-aminolevulinic*		1,3—7,0 mg/24 ore.
18. *Estrogenii*	*femei*	4—60 mcg/24 ore
	bărbați	4—25 mcg/24 ore.
19. *Glucoza* (substanțe reductoare		sub 250 mg/24 ore.
20. *Hemoglobină*		0
21. *Acidul hemogentizic*		0
22. *Acidul hipuric*		0,10—1,0 g/24 ore
23. *Acidul fosforic*		3,00—4,0 g/24 ore.
24. *Acidul sulfuric*		2,00—3,0 g/24 ore
25. *Magneziu*		0,20—0,50 g/24 ore
26. *5-hidroxindol-acetic acid* (5 HIAA)	*calitativ*	0
	cantitativ	sub 16 mg/24 ore.
27. *17-hidroxicorticoizi*	*bărbați*	5—15 mg/24 ore.
	femei	4—10 mg/24 ore
28. *Steroizi ketogenici*	*bărbați*	5—25 mg/24 ore.
	femei	3—15 mg/24 ore.
	sub 8 ani	0—2 mg/24 ore.
29. *17-ketosteroizii*	*adolescenți*	2—20 mg/24 ore
	bărbați	8—25 mg/24 ore
	femei	5—15 mg/24 ore.
30. *Gonadotropinele pituitare*		5—10 unit. șobolan
		10—50 u. șoarece/24 h.
31. *pH urinar*		4,6—8
32. *Acidul fenilpiruvic*		0
33. *Porfobilinogen*	*calitativ*	0
	cantitativ	0—0,2 mg/100 ml.
34. *Porfirine*	*coproporfirine*	50—250 mcg/24 ore.
	uroporfirina	10—30 mcg/24 ore.
35. *Proteine*	*calitativ*	0
	cantitativ	25—70 mg/24 ore.
36. *Plumbul*		0—0,12 mg/24 ore
37. *Substanțe solide total* (ultimele 2 cifre ale densității cu coeficientul Long=2,66)		30—70 g/litru.
38. *Greutatea specifică* (densitatea la 15°C) a urinei		1015—1020
39. *Volumul urinar* (diureza în 24 ore)		600—2500 ml.
40. *Ureea urinară*		25—35 g/24 ore.
41. *Acidul vanilmandelic (VMA)*		1,8—8,4 mg/24 ore

IV. TESTE FUNCȚIONALE FRECVENT UTILIZATE ÎN NEFROLOGIE

1. *Filtrația glomerulară*	*clearance inulină*	100—150 ml/mn.
	clearance manitol	idem
	clearance creatinină	idem

2. *Fluxul plasmatic renal*	*clearance p-aminohipuric*	*bărbați* 560—830
		femei 490—700 ml.
3. *Fluxul sanguin renal (FSR)*		1000—1100 ml/mn.
4. *Fracția de filtrare* (FF)	*bărbați*	17—21%
	femei	17—23%
5. *Clearance-ul ureei*	*maximum*	60—100 ml/mn.
	standard	40—65 ml/mn
6. *Concentrația și diluția urinei* (Volhard	*diluție*	1003
	concentrație	1025
7. *Capacitatea maximă de excreție (diodrast).* (TmD)	*bărbați*	43—59 mg/mn
	femei	33—51 mg/mn.
8. *Capacitatea maximă de excreție (PAH), (TmPAH)*		80—90 mg/mn
9. *Capacitatea maximă reabsorbției* (TmG)	bărbați	300—450 mg/mn
10. *Excreția de fenolusulfonftaleină (inj. i-v 1 ml PSP)*		25% în 15 min.
		40% în 30 min.
		55% după 2 ore.
11. *Numărul funcțional Becher* (ultimile 2 cifre densității urinare+ultimele 2 cifre ale volumului urinar)		30
12. *Curba diferențială Walther*		15—25
13. *Punctul delta* (Δ)*crioscopic urinar*		—1°— —1,5°C.
14. *Raportul clor globular/clor plasmatic*		0,52±0,02.
15. *Presiunea osmotică eficace a plasmei*		302 mOsm/l.
16. *Raportul Addis* (Uu în mg/litru × V (1 oră) $\frac{\text{Us în mg la 100 ml sînge}}{}$		100
17. *Eliminarea provocată a ureei*		55—65 g‰
18. *Reabsorbția tubulară de apă* ($TH_2O = \frac{Cl-V}{Cl} \times 100$)		98—99,5%
19. *Indicele de excreție* ($Iex = \frac{ClX}{Cl\ cr} \times 100$).	*creatinina*	100%
	ureea	40—70%
20. *Clearance-ul osmolar* ($Cosm = \frac{Uosm\ X\ V}{Posm}$). Variază pentru diferite subst.		
21. *Clearance-ul apei libere*		Cl. H_2O=V—Cosm.
22. *Rezistența renală totală*		5000—6000 dine/sec./cm—5
23. *Rezistența renală (Gomez)* = $\frac{pres.\ art.\ medie—pres.\ venoasă}{\text{flux sanguin renal ml/sec.}} \times 1332$		
24. *Presiunea intrarenală*		0.19 tens. art. medie+9
25. *Presiunea arterială medie*=pres. diast.+K (pres. sistolică—pres. diast., în care K=0,44.		
26. *Raportul rezistența renală totală/rezistența vasculară* totală=5,4.		
27. *Volum-minutul cardiac* (Liljenstrand—Zander) = *pres. sistolică* × 100 / pres. diastolică		
28. *Debitul cardiac* (volum—minut)		5,5—6,5 litri
29. *Debitul sistolic*		80—90 cmc.
30. *Presiunea venoasă la braț*		6—12 cm de apă
31. *Presiunea intra-auriculară dreaptă*		—2 —+ 2 mmHg.
32. *Presiunea intra-ventriculară dreaptă*	*sistolică*	20—25 mmHg
	diastolică	0—4 mmHg.
33. *Presiunea intra-pulmonară*	*sistolică*	20—25 mmHg
	diastolică	7—9 mmHg
	medie	13—15 mmHg

34. *Presiunea capilară medie* . . . . . 7—15 mmHg
35. *Viteza de circulație* . . . . . *braț-limbă* 10—18 sec.
braț-pulmon . 3—8 sec.
36. *Index cardiac* . . . . . 3,1—3,8 litri.
37. *Rezistența vasculară periferică* $= \frac{\text{pres. art. medie—pres. venoasă} \times 1332}{\text{debit sanguin ml/mn}}$
38. *Rezistența vasculară periferică* . . . 1000 dine/sec./cm—5
39. *Proba cu roșu de Congo* (Bennhold—Paunz) . 15—35% (scade din 10 ml. sol. 1% inject. i-venos.
40. *Suprafața glomerulară activă* (proba Romeo) . . . 5—8 l/oră.
41. *Capacitatea de diureză tubulară a ureei* (proba Romeo). 25—30%.
42. *Indicele de diureză tubulară a apei* (proba Romeo) . . 1—3%
43. *Indicele Renal* (proba Romeo) . . . . . 0,09—0,12.
44. *Proba Romeo*: suprafața glomerulară activă . . . . . $\frac{Dh \times Cu}{Cs}$

capacitatea de diureză tubulară a ureei. $\frac{Uu \times Cs \times 100}{Us \times Cu}$

indicele de diureză tubulară a apei $\frac{Dh \times 100}{SGA}$

indicele renal . . . . . $\frac{Cu}{Uu}$

45. *Raportul Volhard* $= \frac{\text{uree serică}}{\sqrt{\text{debit ureic}}} = 0{,}075—0{,}1.$
46. *Raportul McLean* $= \frac{\text{uree serică (mg\%)}}{\text{uree urinară (mg\%)}}$ = mai mic de 10
47. *Raportul J. Cottet* $= \frac{\text{uree serică ctg\%}}{\text{debitul ureic urinar g/24 ore}} = 2{,}2.$
48. *Constanta Ambard.* $K = \sqrt{\frac{U_s}{D \times \frac{70}{P}}} \sqrt{\frac{C}{25}} = 0{,}065—0{,}080.$
49. *Bacteuriuria* . . . sub 100 germeni/ml (Jawetz, Besson, Davis) sub 10000 germeni pe ml (Koeprich).

V. *SOLUȚII ELECTROLITICE*

A. Conversiunea mg/100 ml. în mEq/l.

Na^+ valoare exprimată în mg/100.10 : 23 = mEq/litru
K^+ valoare exprimată în mg/100.10 : 39 = mEq/litru
Ca^{++} valoare exprimată în mg/100.10 : 40 = mEq/litru
Cl_- valoare exprimată în mg/100.10 : 35 mEq/litru
HPO_4 valoare exprimată în mg/100.10 : 31 mEq/litru
NaCl valoare exprimată în mg/100.10 : 58,5 = mEq/litru
$NaHCO_3$ val. exprimată în mg/100.10 : 84 = mEq/litru

B. Compoziția unor soluții.

Plasma normală	Ser izotonic	Ser hipertonic	Ringer Sol.	Ringer lactat	Na lactat molar.	Na-lactat M/6(1,9%	Darrow lactat
Na^+ 142	Na: 154	Na^- 850	N : 147	Na: 130	Na: 1000	Na: 167	Na: 122
K^+ 5	—	—	K: 4		K: —	—	K: 35
Ca^{++} 5	—	—	Ca:: 6	Ca:: 4	Ca:: 4	—	—
Mg^{++} 2	—	—	—	—	—	—	—
NH_4^- 0	—	—	—	—	—	—	—
Cl^- 103	Cl^- 154	Cl^- 850	Cl^- 157	Cl^- 111	—	—	Cl^- 104
Lactat 5	—	—	—	lactat 1 000	lactat 27	lactat167	lactat 53
HCO_3^- 27	—	—	—	—	—	—	—
HPO_4^- 2	—	—	—	—	—	—	—

: Valorile sînt exprimate în mEq/litru.

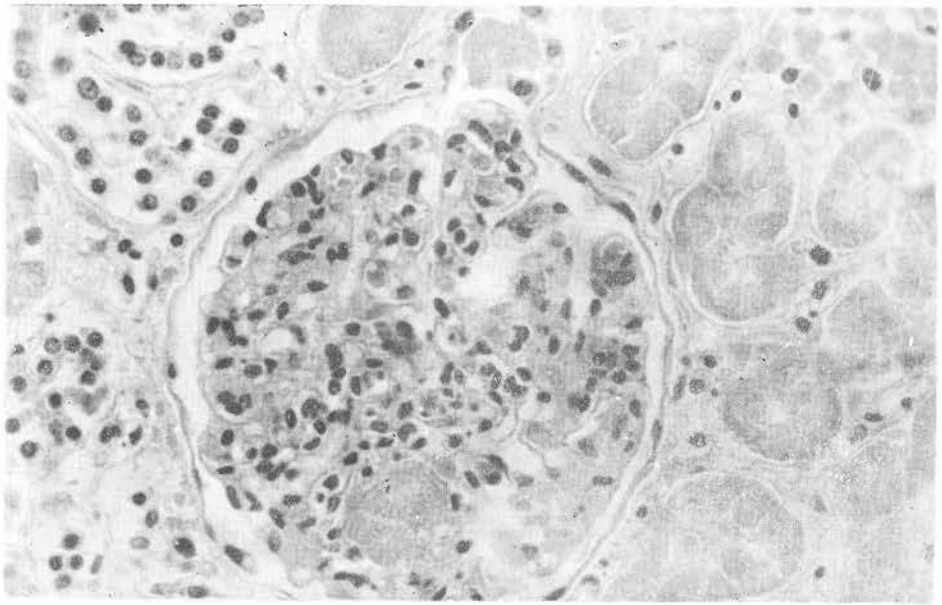


Fig. 12 a Insuficiența renală post-abortum. Tromboză septică in anzele capilare. Proliferarea celulelor endo și extracapilare. Necroza tubilor contorți proximali. (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

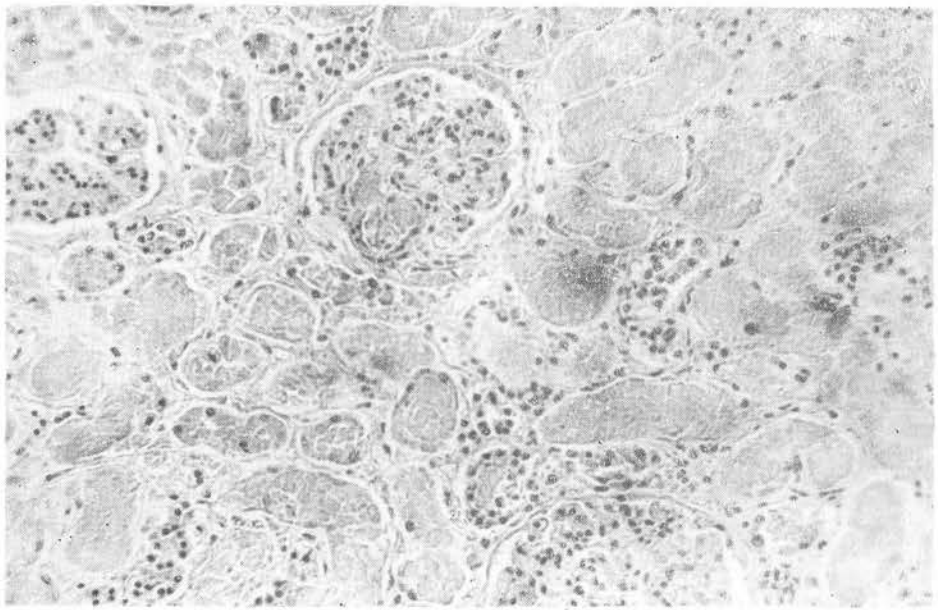


Fig. 12 b *Insuficiență renală post-abortum.* Trombi septici in capilarele glomerulare. Necroză tubulară difuză. (Doc. Gioconda Dobrescu).

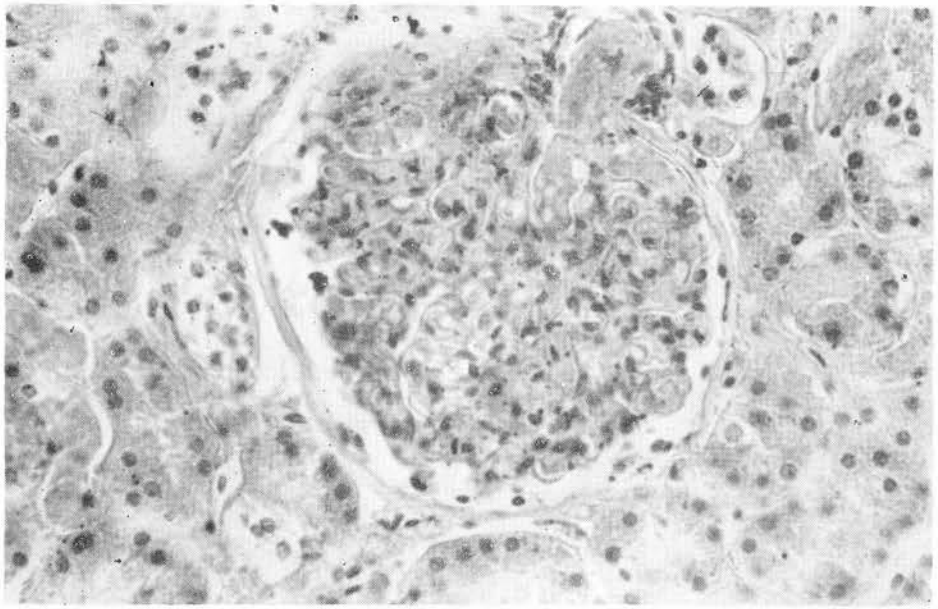


Fig. 13 a Insuficiență renală din cursul infecțiilor peritoneale (rinichi *septicemic*. Se observă tromboze septice în capilarele glomerulare, hipercelularizare, infiltrare cu polimorfonucleare neutrofile. Leziuni distrofice și necrotice a tubilor contorți proximali. (Colecția Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

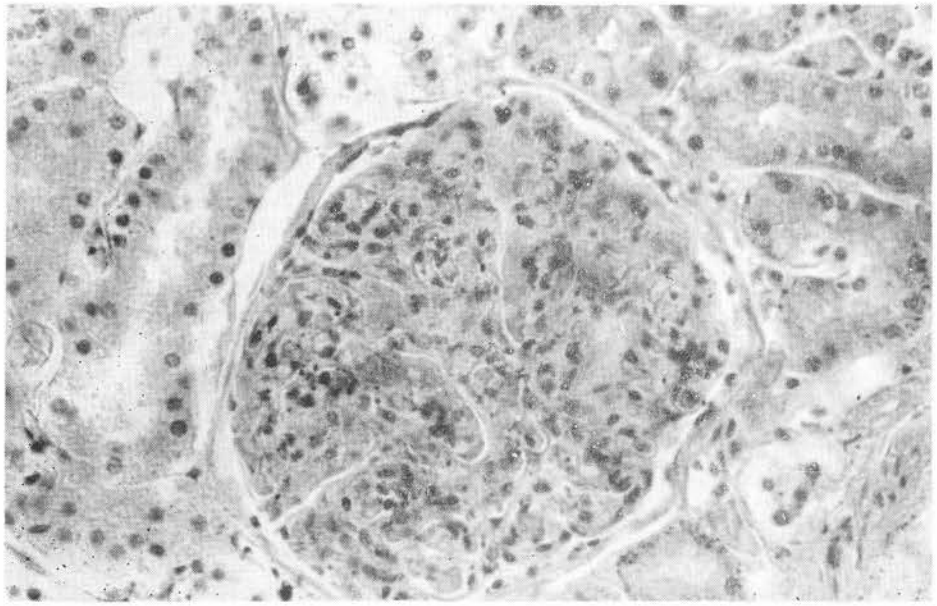


Fig. 13 b Insuficiență renală din cursul septicemiei. (Legenda idem).

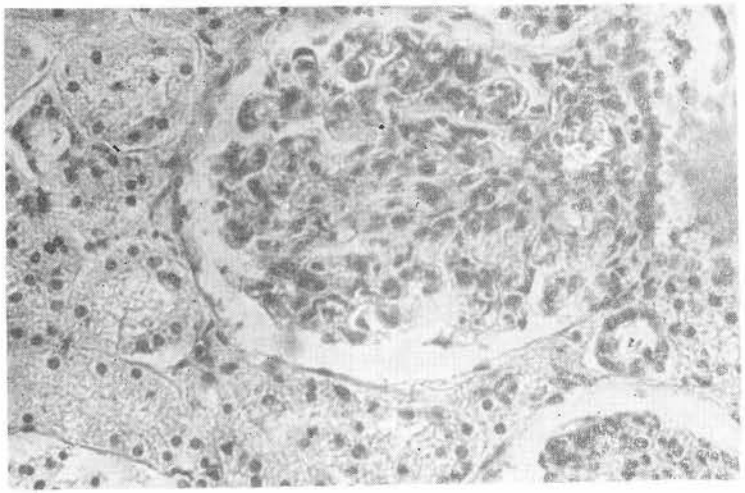


Fig. 14 a Glomerulonefrita proliferativă endocapilară post-streptococică. Tumefierea ghemului capilar cu proliferare predominant endotelială. Îngroșarea membranelor bazale și infiltrare cu polimorfonucleare neutrofile. (Colecția Or. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

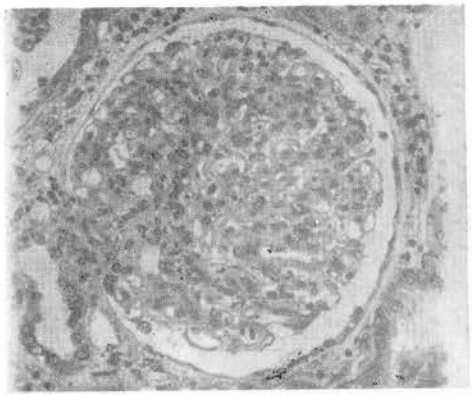


Fig. 14 b Glomerulonefrită acută difuză. proliferare endocapilară și o infiltrație de polinucleare.

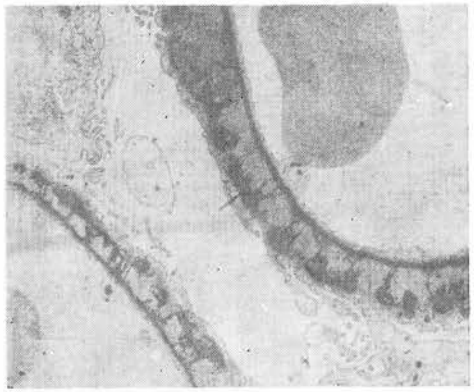


Fig. 15 Glomerulonefrită extra-membranoasă difuză tipică. (Micrografie electronică a unei secțiuni impregnată cu argentomethenamină după oxidare periodică (x 6000). Se observă că membrana bazală este subțire, însă regulată și mărginită înlăuntru de un endoteliu intact. Pe versantul epitelial sînt depuse importante depozite argirofile în mod continuu. Depozitele sînt despărțite de plaje de substanță foarte argirofilă, care se interpun sub citoplasma epitelială. Pedicelele epiteliale au pierdut caracterul de diferențiere. (După J. Berger, H. de Montera, N. Hinglais, 1966).

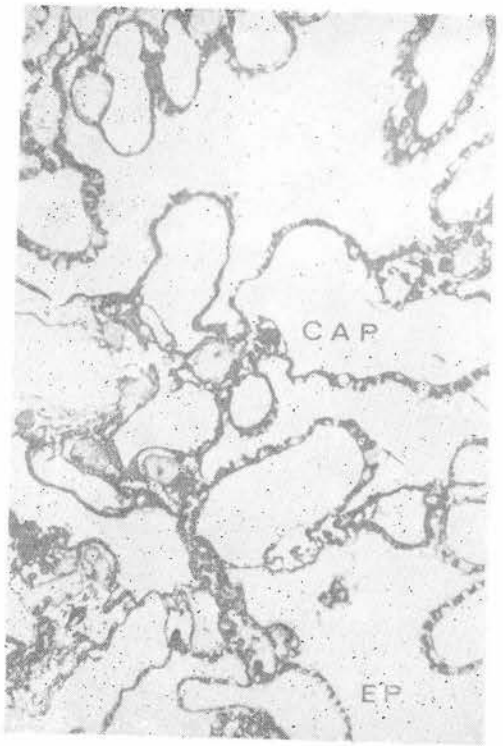


Fig. 16 *Glomerulonefrită extramebranoasă.* Se observă o îngroşare globală a pereţilor capilarelor (CAP). Membrana bazală este foarte distinctă şi regulată, mai ales pe versantul ei endotelial. Depozitele fibrinoide sînt foarte vizibile. Depozitele hialine argirofile au o tijă groasă şi părţile lor externe au tendinţa, în unele puncte, să se întîlnească sub citoplasma epitelială (EP). (Micrografie optică a unei secţiuni ultra-fine impregnate cu argint). După H. Ducrot, C. Tsom,i P. Jungers, H. de Montera, N. Hinglais – Actualités Néphrol. Hôp. Necker, 1969.

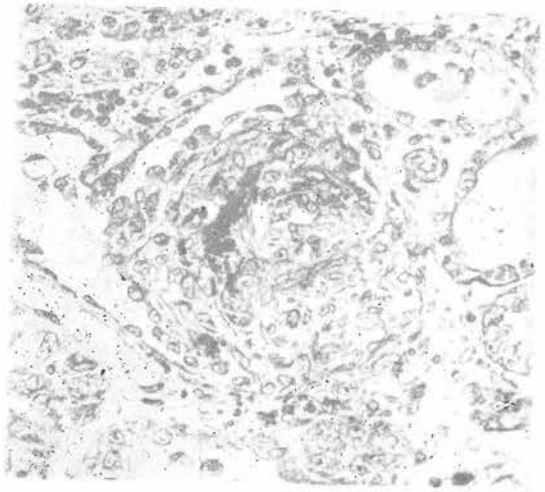


Fig. 17 Glomerulonefrită proliferativă extra-capilară. (Coloraţie trichrome Masson cu verde deschis) Se observă o semilună voluminoasă şi depozite de fibrină intre celulele epiteliale proliferate. După J. Berger şi N. Hinglais, Rev. Prat., 1970, 22, 3 317).

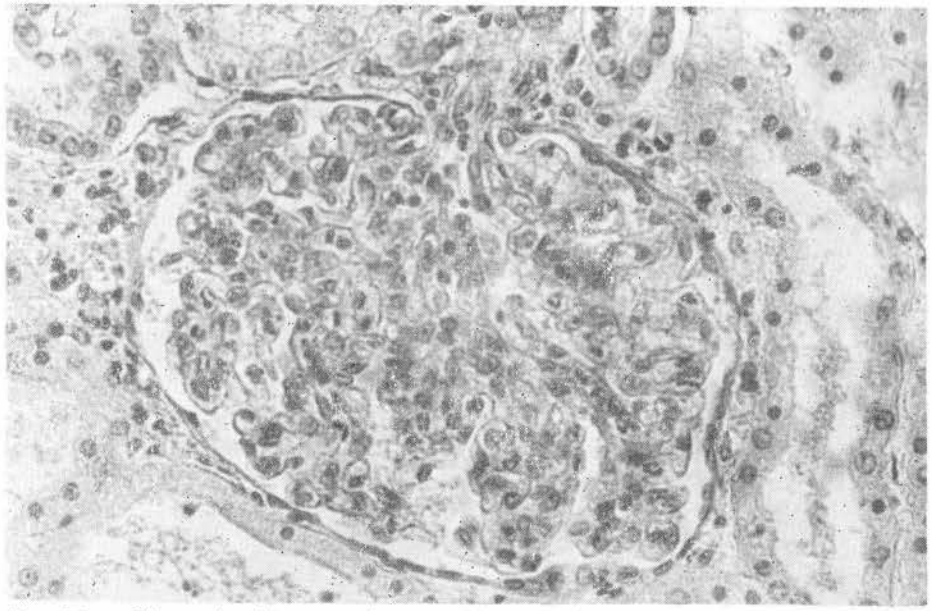


Fig. 36 a Glomerulonefrită membrano-proliferativă. Îngroşare difuză a membranelor bazale şi proliferare celulară marcată interesind toate componentele celulare : endotelial, epitelial, mezangial. (Dr Doc. Gioconda Dobrescu).

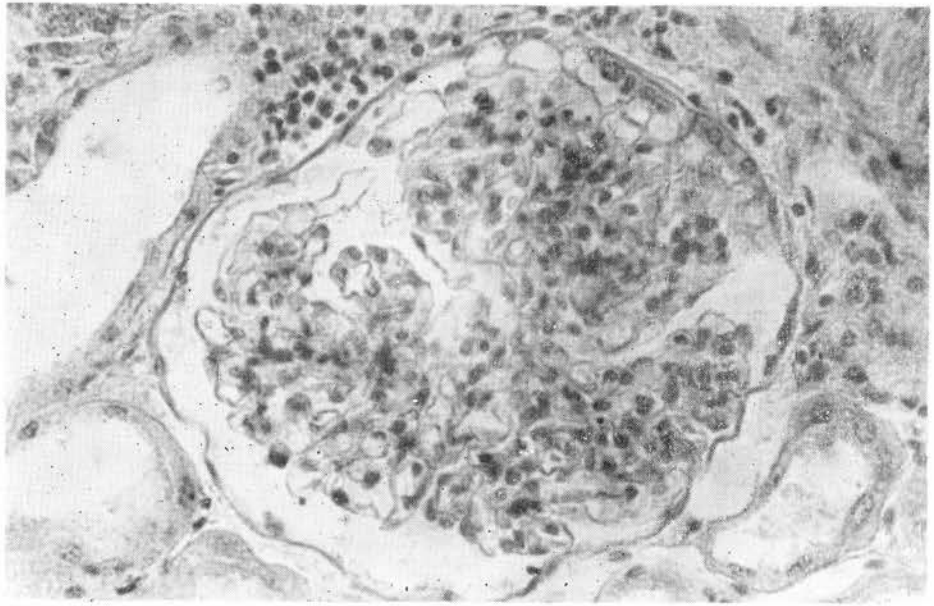


Fig. 18 Glomerulonetrita extracapilară. Îngroşarea difuză a membranelor bazale glomerulare, cu depozite acidofile extramembranoase şi proliferare predominant mezangială şi epitelială. Hiperplazia celulelor capsulei lui Bowmon cu sinechie parţială (Dr. Doc. Gioconda Dobrescu).

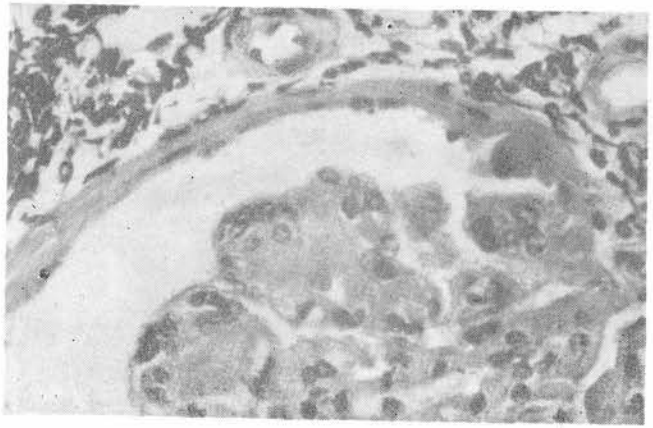


Fig. 19 Glomerulita extramembranoasă lupică. De pozite acidofile extramembranoase, zone de necroză fibrinoidă și prezența de corpi hematoxilinofili (Gross). (Colecția Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

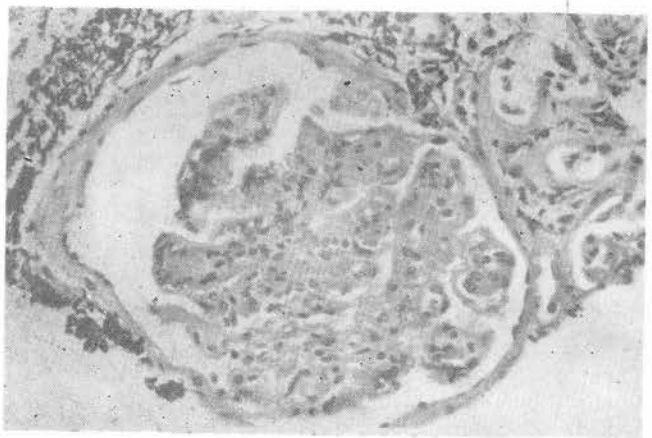


Fig. 20 Glomerulonefrita în focare din lupusul eritematos diseminat. (ansamblu). Îngroșare difuză a membranelor bazale glomerulare (anse de sîrmă) și proliferare focală cu prezență de corpi hematoxilinofili (corpii Gross). (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

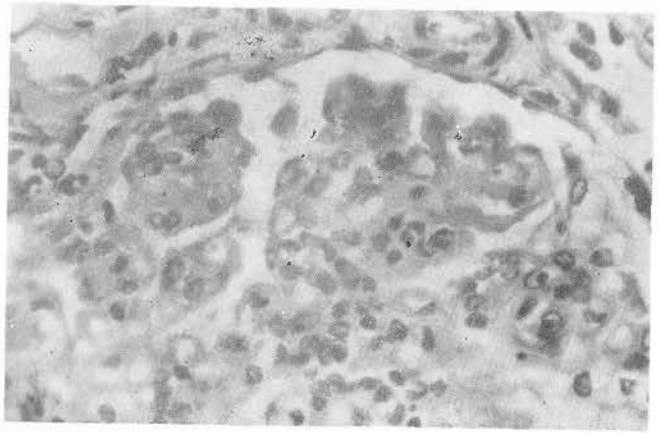


Fig. 21 Glomerulonefrita în focare din lupusul eritematos (detaliu). Proliferare focală celulară cu prezența corpilor hematoxilinofili (corpii Gross). (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

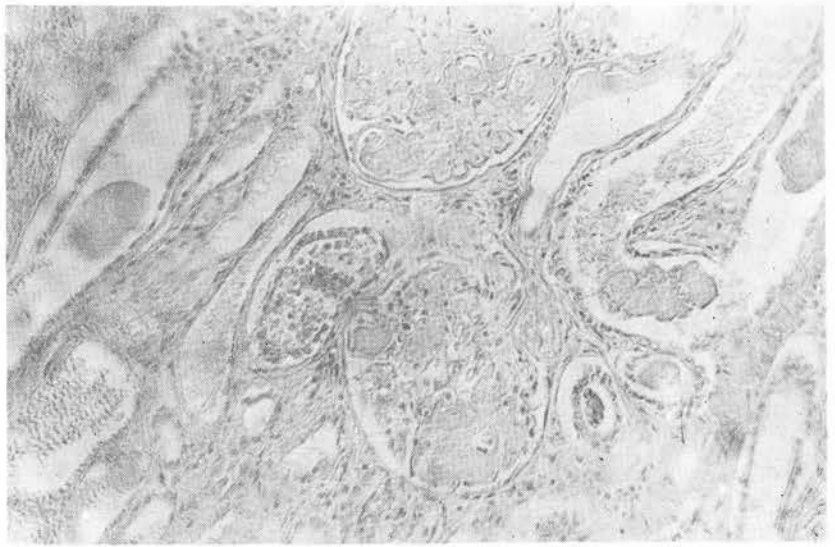


Fig. 22 Glomerulonefroza amiloidică. Abundente depozite de amiloid ce duc la dezorganizarea structurii glomerulare. (Dr. Doc. G. Dobrescu).

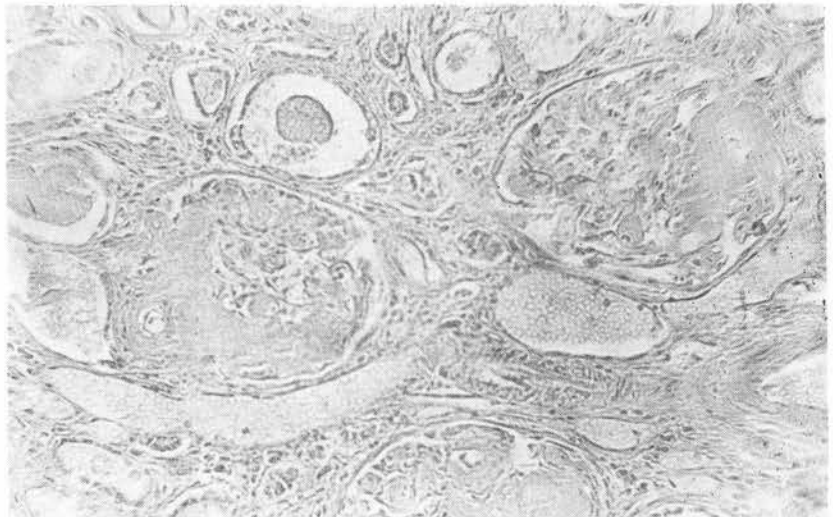


Fig. 23 Glomerulonefroză amiloidică. Depozite de amiloid ce înlocuiesc structura normală a glomerulului glomerulului. (Dr. Doc. Gioconda Dobrescu).

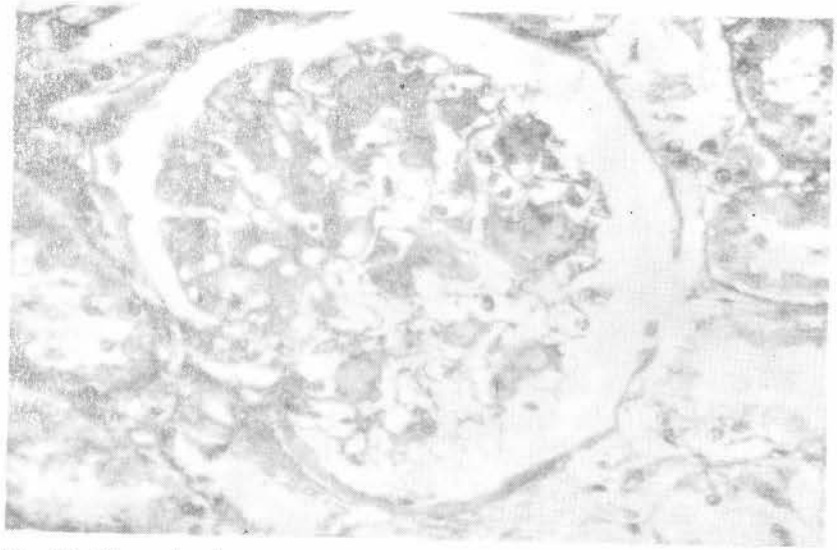


Fig. 24 Glomeruloscleroza diabetică (forma difuză Bell). Îngroșare difuză a membranelor bazale glomerulare, cu depozite PAS pozitive de-a lungul lor. (Colecția Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

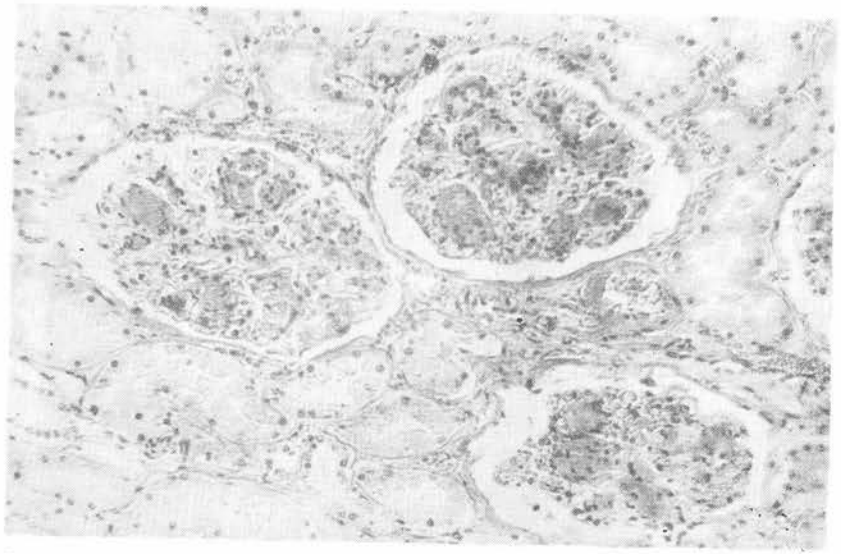


Fig. 25 Glomeruloscleroza diabetică (forma nodulară). Prezența de corpi Kimmelstiel-Wilson la nivelul ghemului capilar. (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu).

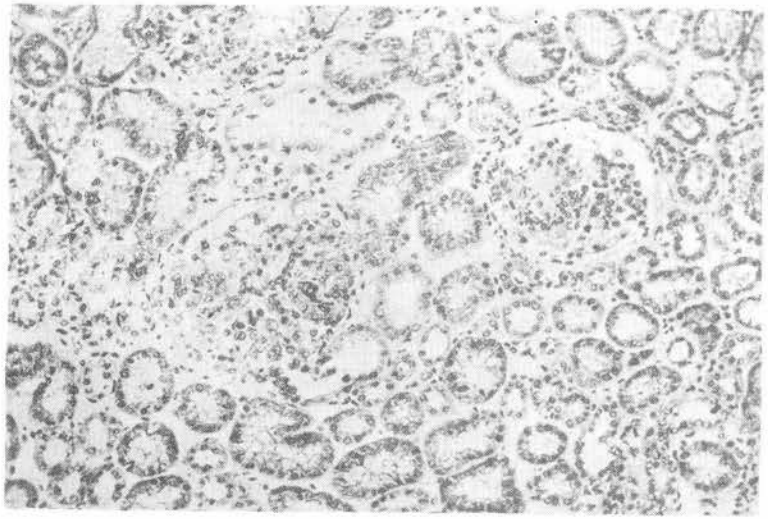


Fig. 26 Glomerulonefrita difuză endo și extracapilară de tip II din purpura reumatoidă. (H. Mathieu și R. Habib).

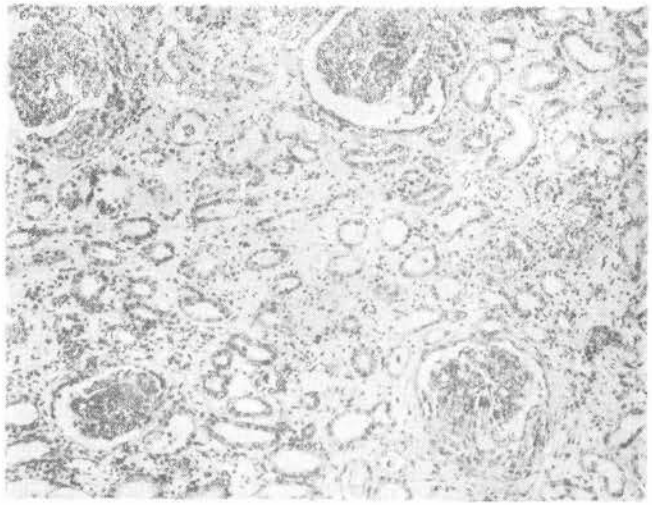


Fig. 27 Glomerulonefrita endo și extracapilară de tip III din cursul purpurei reumatoide. (H. Mathieu și R. Habib).

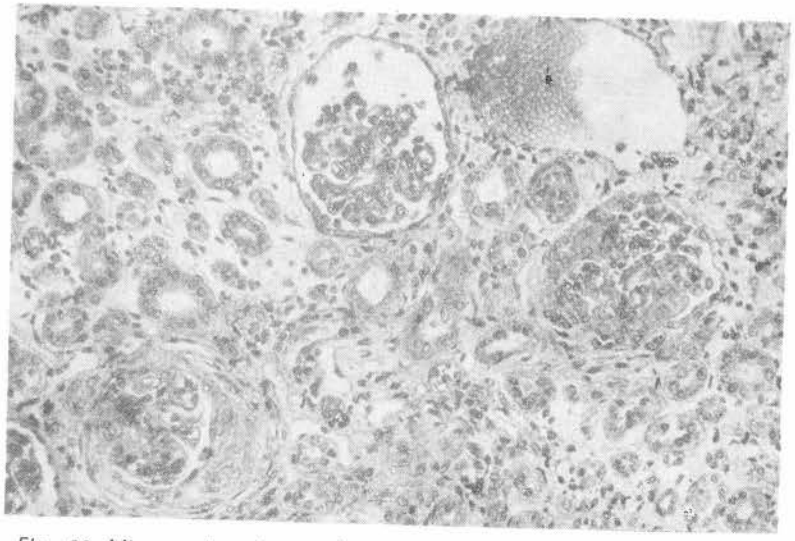


Fig. 28 Microangiopatia trombotică (forma curabilă). Se observă leziuni vasculare și aspect evocator de microangiopatie trombotică într-un glomerul ; se remarcă, de asemenea, o fibroză interstițială, infiltrație inflamatorie și atrofii tubulare. (R. Habib, H. Mathieu, P. Royer).

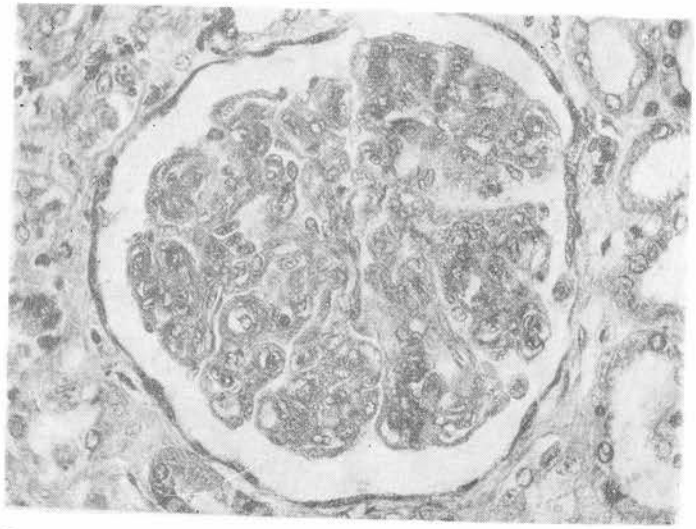
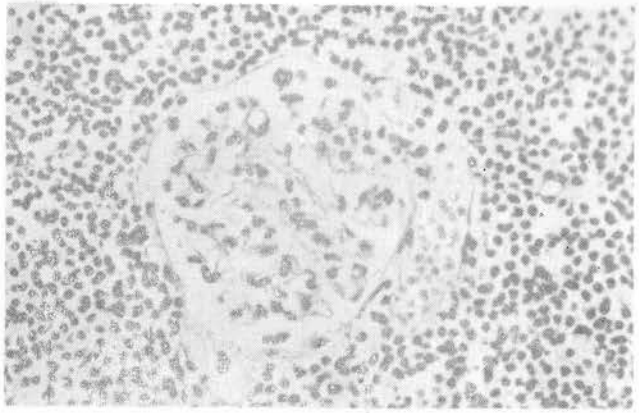


Fig. 29 Microangiopatie trombotică renală. Aspect caracteristic al unui glomerul : îngroșarea pereților capilari glomerulari determinată de o umflare a zonei sub-endoteliale. (R. Habib, H. Mathieu, P. Royer).

Fig. 30 Rinichiul în maladia lui Waldenström. Infiltrație interstițială în cursul maladiei lui Waldenström. (P. Verroust).



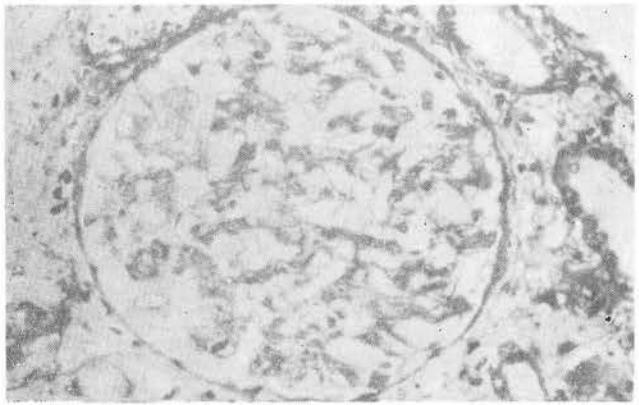


Fig. 31 Amiloză renală în cursul gamopatiei monoclonale IgG. (P. Verroust).

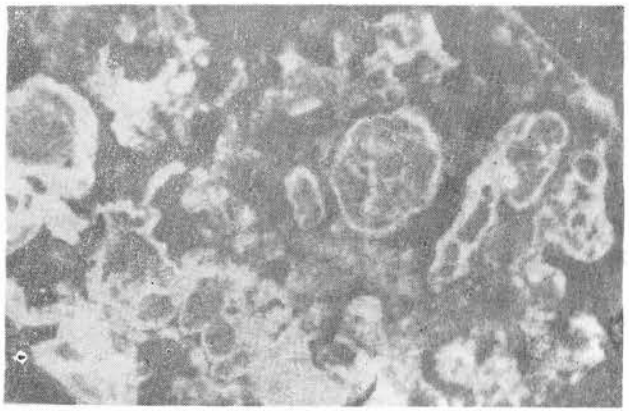


Fig. 32 Fixare de ser anti gM pe voluminoase depozite endomembranoase în cursul maladiei lui Waldenström. (Verroust).

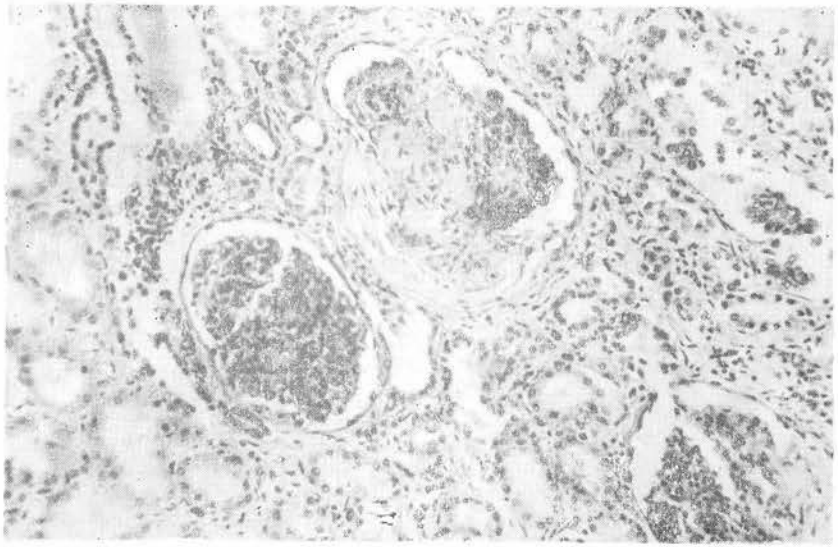


Fig. 33 Glomerulonefrită subacută. Alături de un glomerul cu leziuni de glomerulită proliferativă, se găsește un glomerul cu prezența unei semilune și scleroză parțială a ghemului capilar. (Colecția Dr. Doc. Gioconda Dobrescu).

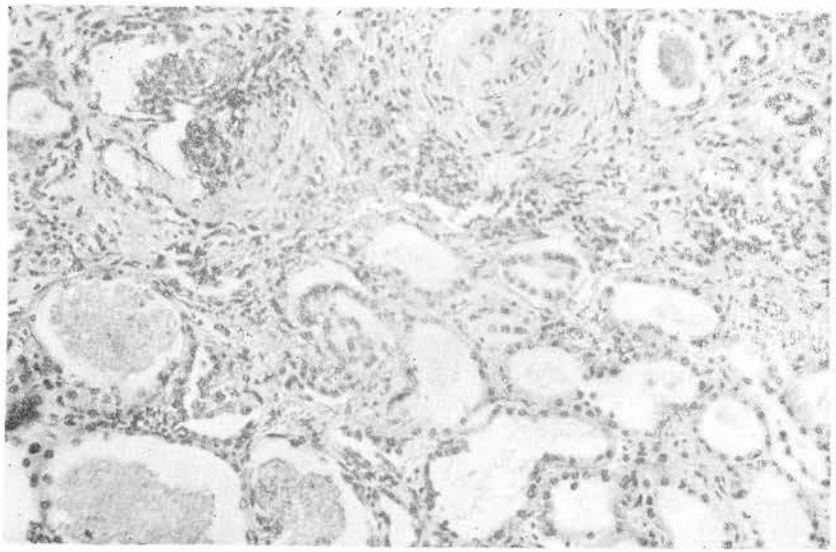


Fig. 34 Glomerulonefrită cronică. Se observă sclerohialinoză parțială sau totală glomerulară. Infiltrat inflamator cronic interstițial. Dilatare tubulară cu cilindri hialini (aspect pseudotiroidian). (Colecția Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

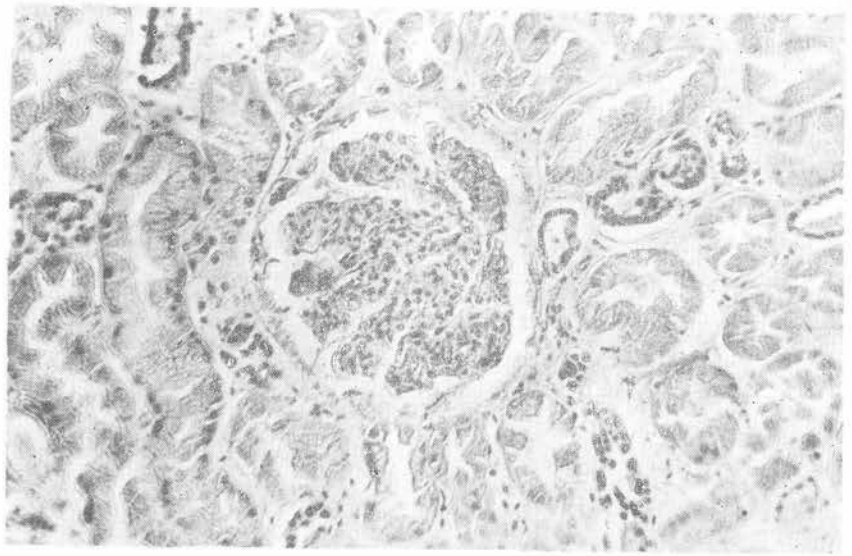


Fig. 35 Glomerulonefrită labulară avansată. Scleroză mezangială cu aspect lobular al ghemului capilar. (Colecția Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

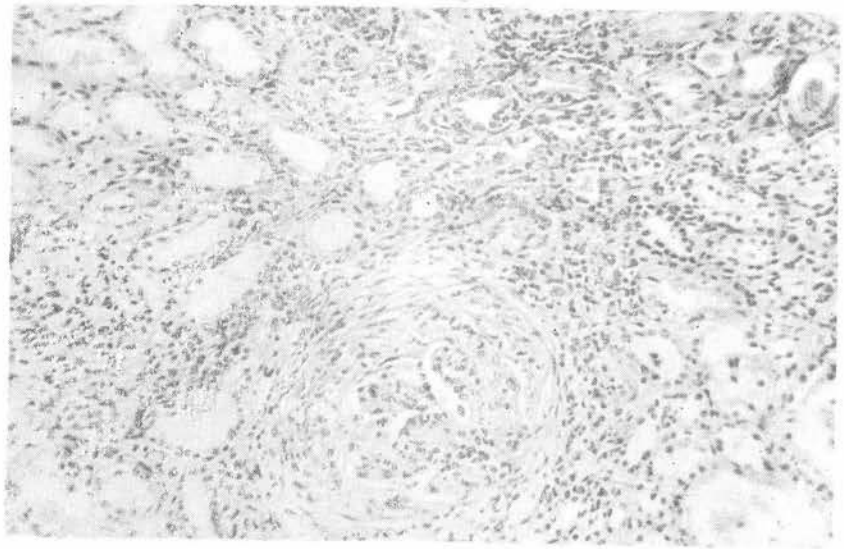


Fig. 36 Glomerulonefrită subacută. Glomerul cu semilună constituită și atrofia ghemului capilar. În interstițiu, infiltrat inflamator polimorf. (Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

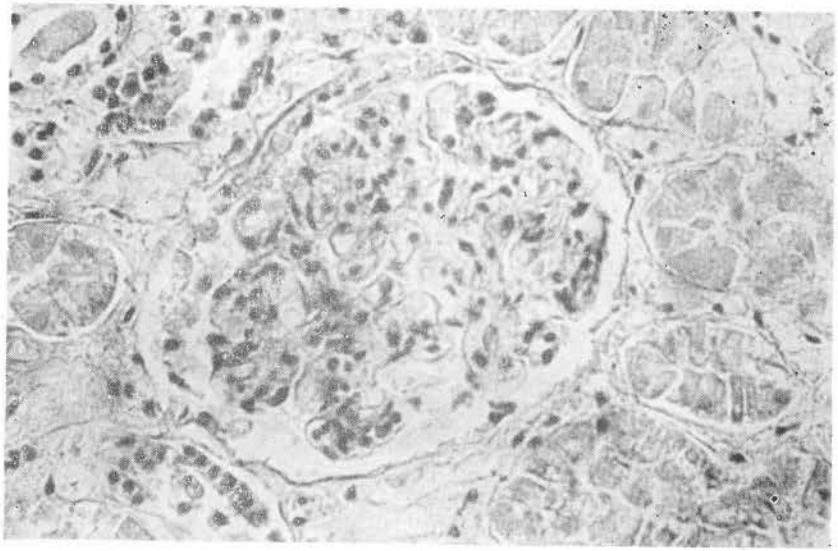


Fig. 37 Glomerulonefroza lipoidică. Îngroșare difuză a membranei bazale glomerulare. Tubii apar încărcați cu lipide.

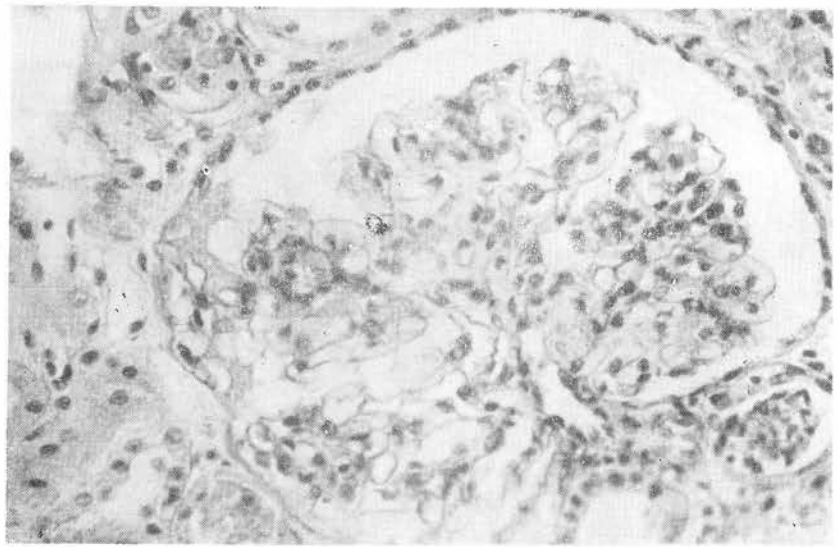


Fig. 38 Glomerulonefrită extra-capilară focală. Se observă o proliferare focală a celulelor extracapilare (mesangiale și epiteliale). (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

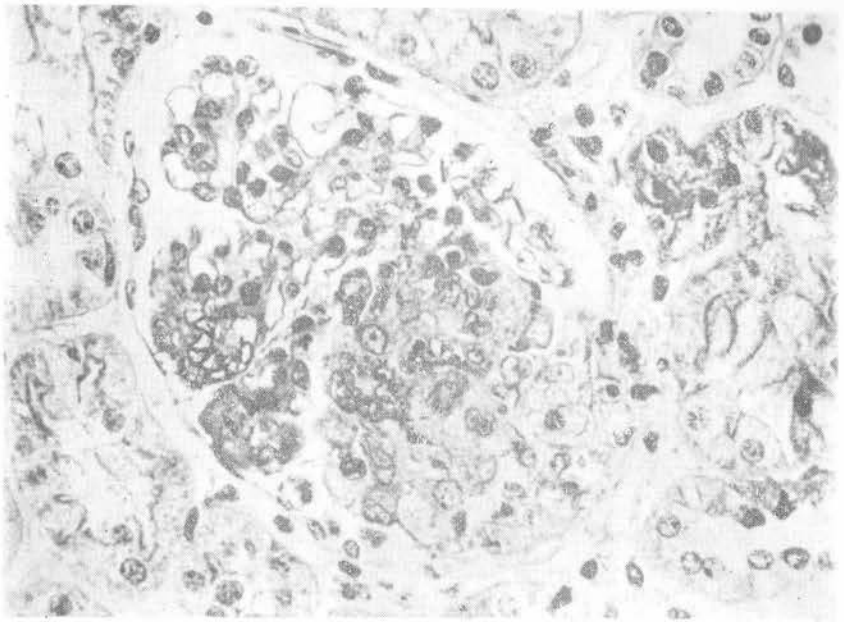


Fig. 39 Glomerulonefrita segmentară din cursul purpurei reumatoide. (Filastre și colaboratorii).

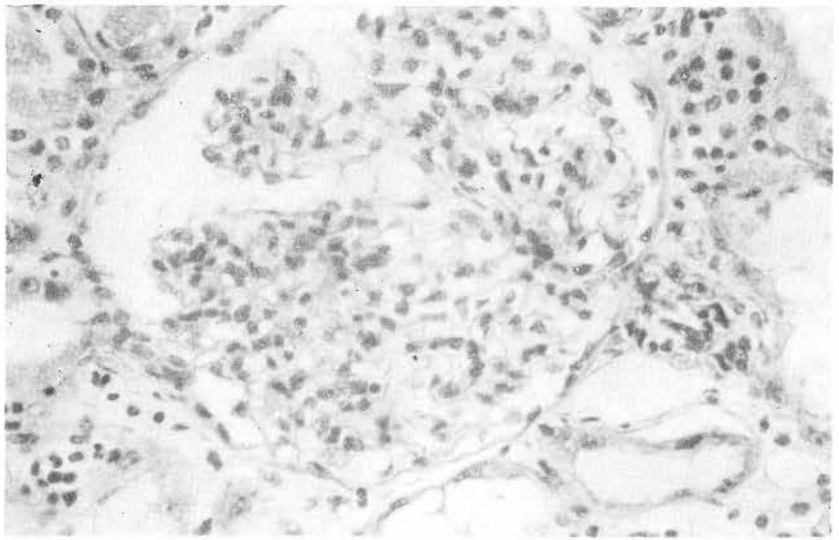


Fig. 40 Glomerulonefrita focală din sindromul Goodpasture. Hialinizare focală a ghemului capilar.

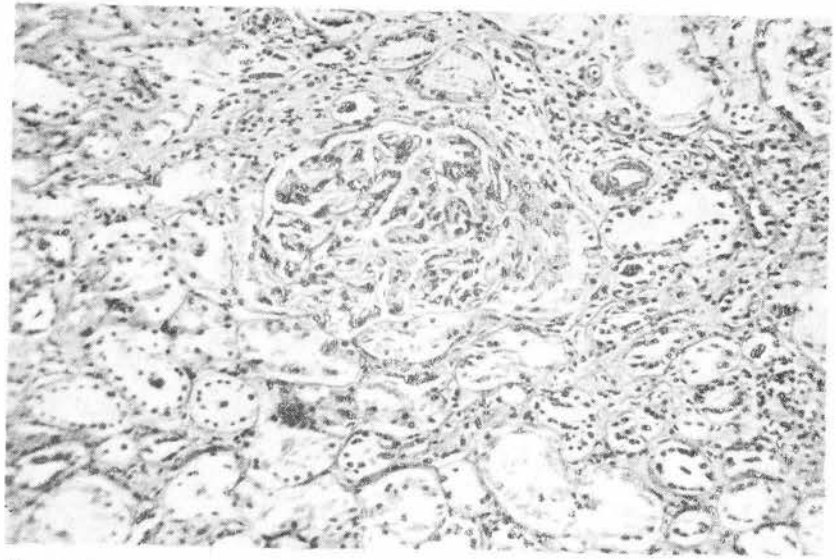


Fig. 41 Rinichiul din periarterita nodoasă. Alături de o arteriolă cu necroză fibrinoidă parietală și infiltrat inflamator în jur, se găsește un glomerul cu necroze fibrinoide a pereților capilari și proliferar ecelulară difuză, cu sinechie capsulară parțială.

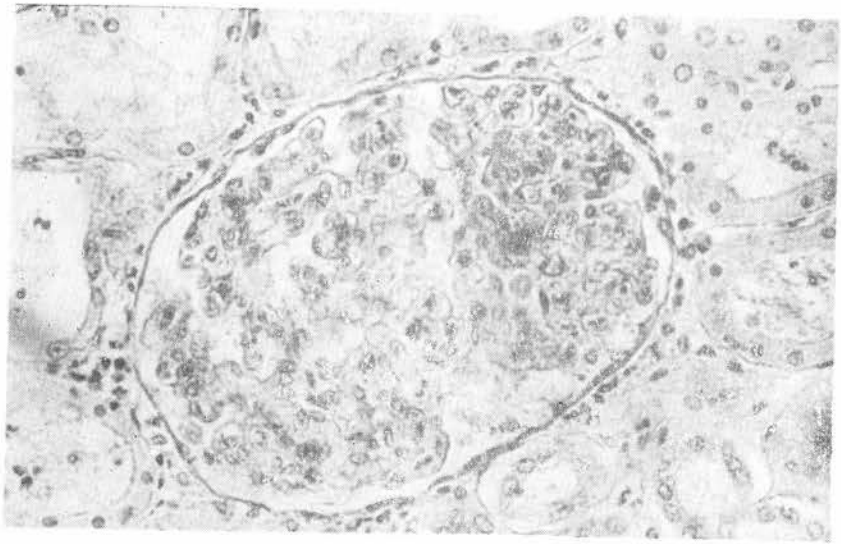


Fig. 42 Glomerulonefrita din maladia lui Osler. Glomerulită focală cu îngroșarea membranelor bazale, proliferarea celulelor endoteliale și prezența de trombi halini în lumenul capilar.

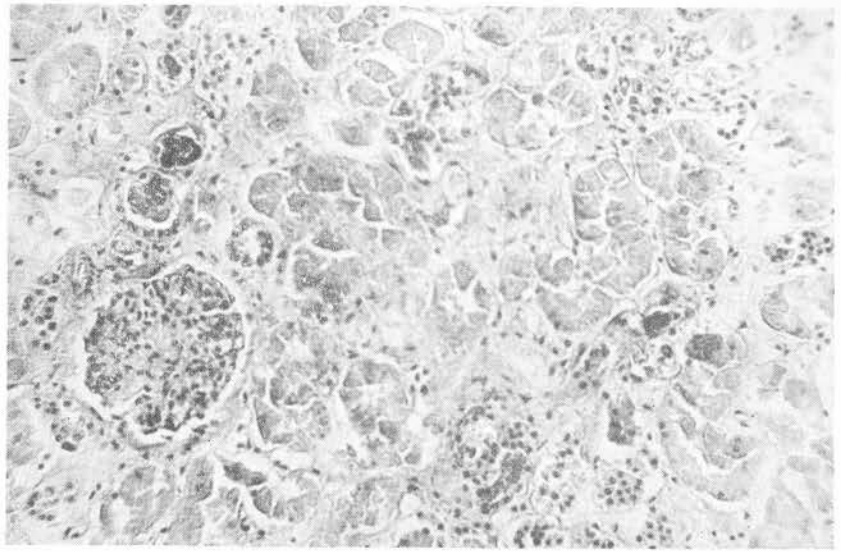


Fig. 43 Nubulonefroză. Necroza tubilor contorți proximali. Clasificări distrofice. (Colecția Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

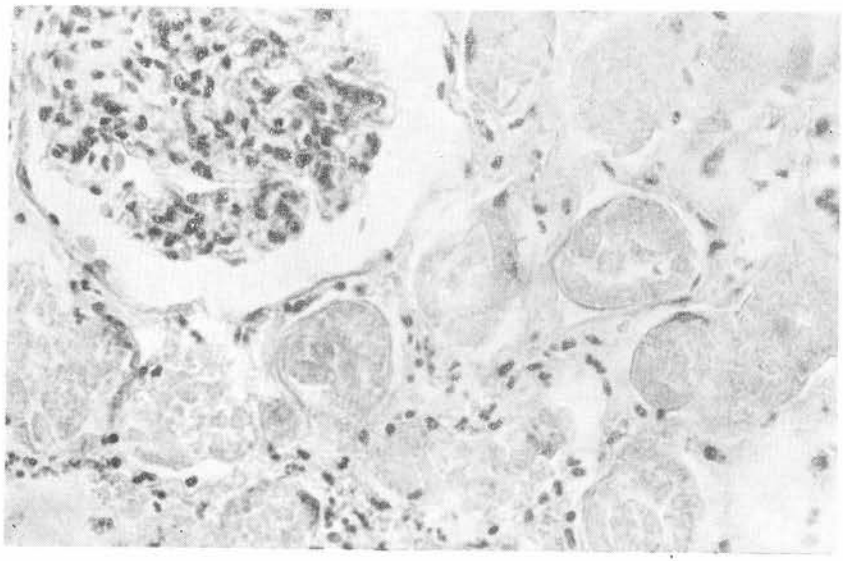


Fig. 44 Tubulonefroză toxică. Necroza tubilor contorți proximali, cu celule descuamate în lumen. Interesare concomitentă glomerulară cu hipercelularizarea ghemului capilar. (Dr. Doc. Gioconda Dobrescu).

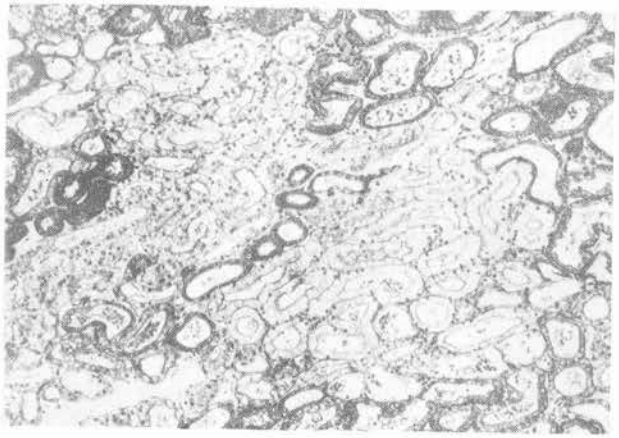


Fig. 45 Nefroză osmotică pură (A. Fournier, J. M. Watchi, R. J. Reveillaud).

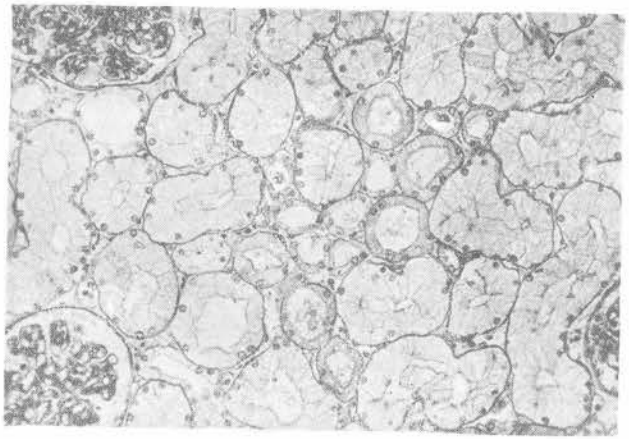


Fig. 46 Tubulonefroză osmotică (A. Fournier, J. M. Watchi, R. J. Reveillaud).

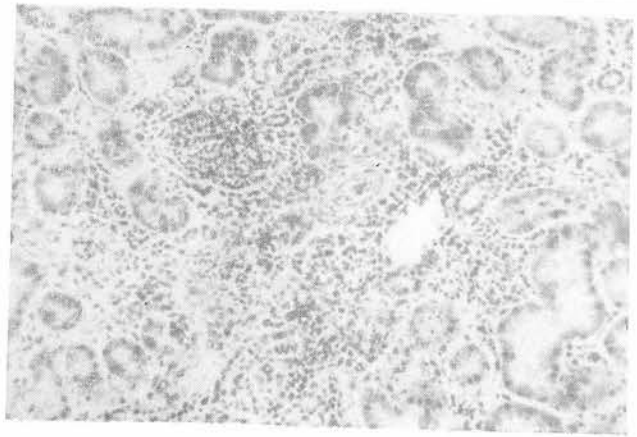


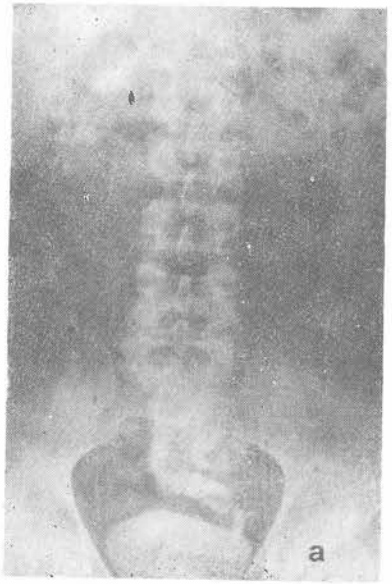
Fig. 47 Rinichiul leucemic. Proliferare interstițială de celule blastice leucemice. (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu).

Fig. 48 Nefrocalcinoză. (Colecția Dr. Elena Romanescu – Iași).

Fig. 49 Pielonefrită stîngă după calcul ureteral stîng (evacuat *spontan). Contur neregulat al vezicii în cadranul superior stîng.*

Fig. 50 Calculoză coraliformă bilaterală. (Colecția Dr. El. Romanescu – Iași).

Fig. 56 a Urografie. Rinichi ectopic pelvin stîng.



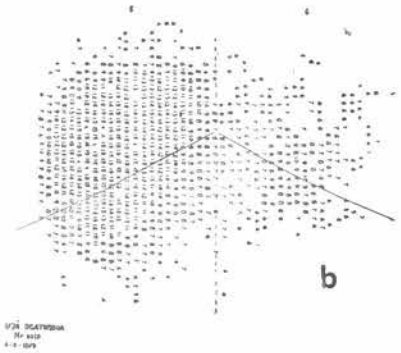
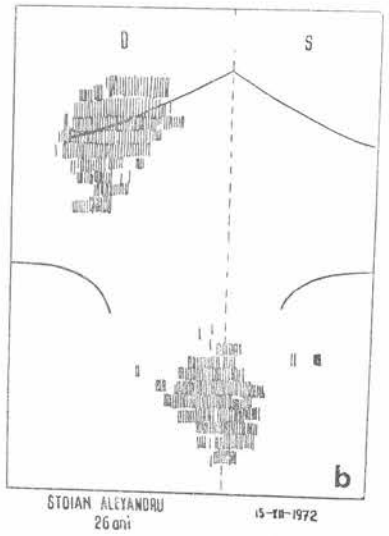
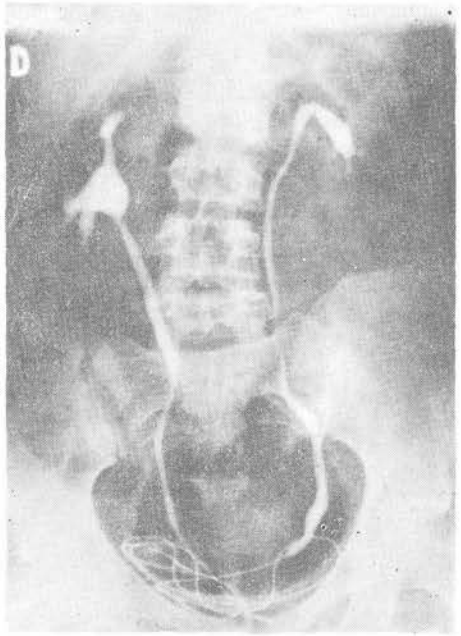


Fig. 55 b Scintigrafie : Hipoplazie pielocaliceală dreaptă (același caz ca și cel din fig. 55)

Fig. 55 a Hipoplazie pielocaliceală dreaptă. (Colecția Dr. C. Filimon, Iași).

Fig. 56 b Scintigrafie : rinichi ectopic pelvin stîng.





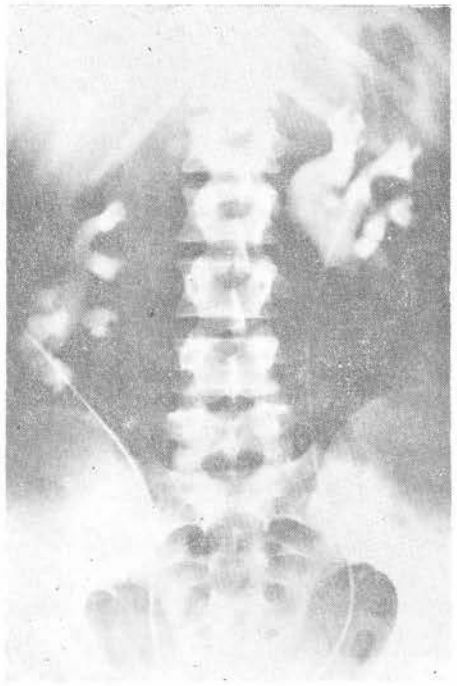


Fig. 57 Rinichi atrofic stîng. (Colecția Dr. Elena Romanescu).

Fig. 58. Rinichi atrofic stîng.

Fig. 59 Rinichi polichistic stîng (amprente concave pe tijele caliceale).

Fig. 60 Ectopie încrucișată cu calculoză bazinetală.

Fig. 61 a Prografie. Rinichi polichistic drept ; rinichi mut sting. (Colecția dr. Cicerone Filimon, Iași).

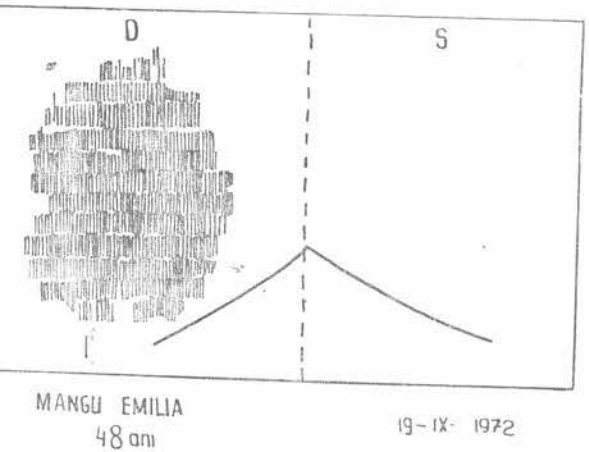


Fig. 61 b Scintigrafie. Rinichi polichistic drept ; rinichi sting mut. (Același caz ca și cel din fig. 44).

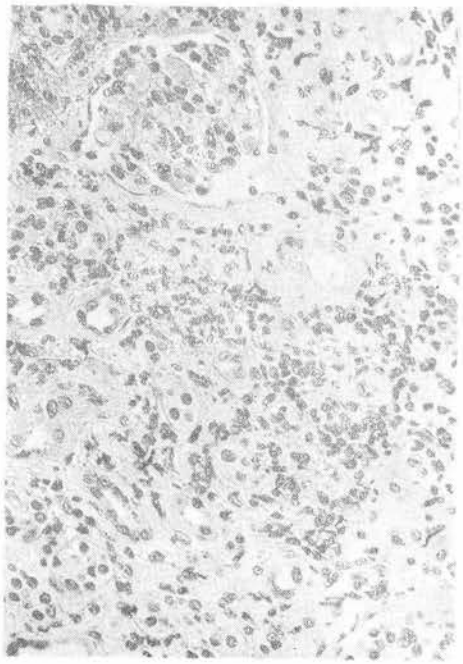


Fig. 62 Maladia Cacchi-Ricci (rinichi spongios). (Colecția Dr. Cicerone Filimon, Iași).

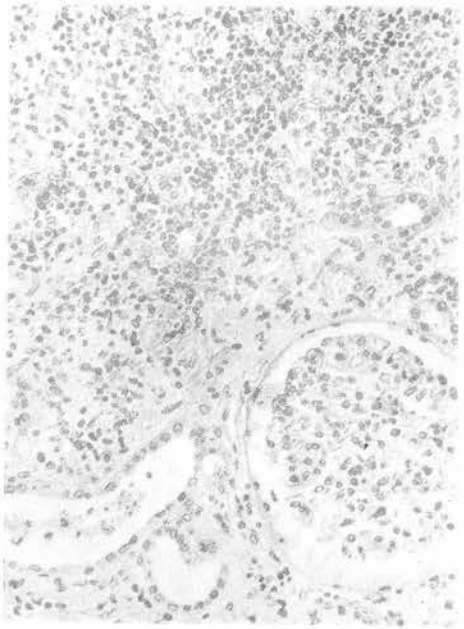
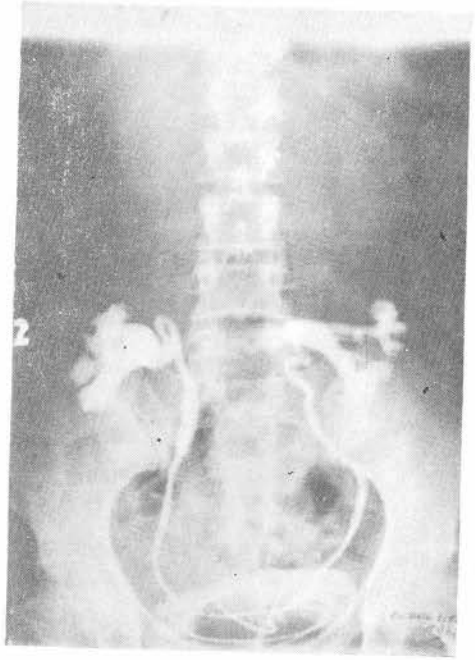


Fig. 63 Nefrită intestițială acută. Infiltrație interstițială marcată și dilatare moderată a tubilor. Glomerulul este normal. (Chazan, Garella, Esparza).

Fig. 64 Nefrită intestițială. Infiltrație interstițială moderată ; glomerulul este normal (Chazan, Garella, Esparza).

Fig. 65 Pielonefrită stîngă (diagnostic diferențial cu tumoră : două calice rigide și trase). (Dr. El. Romanescu).



g. 66 Pielonefrită stîngă și ptoză re-nală bilaterală. (Dr. El. Romanescu).

Fig. 67 Pielonefrită stîngă prin tumoră vezicală stîngă. (Dr. El. Romanescu).

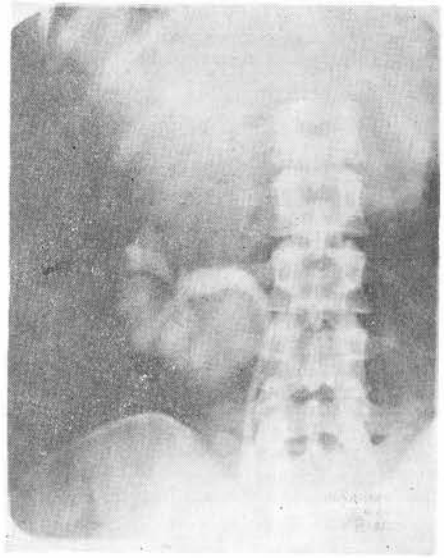


Fig. 68 Pielonefrită dreaptă cu fals aspect de baciloză prin calcul bazinetal drept.

Fig. 69 Pielonefrită bacilară stingă cu stenoză ureterală stingă.

Fig. 70 Calculoză bilaterală generatoare de pielonefrită.

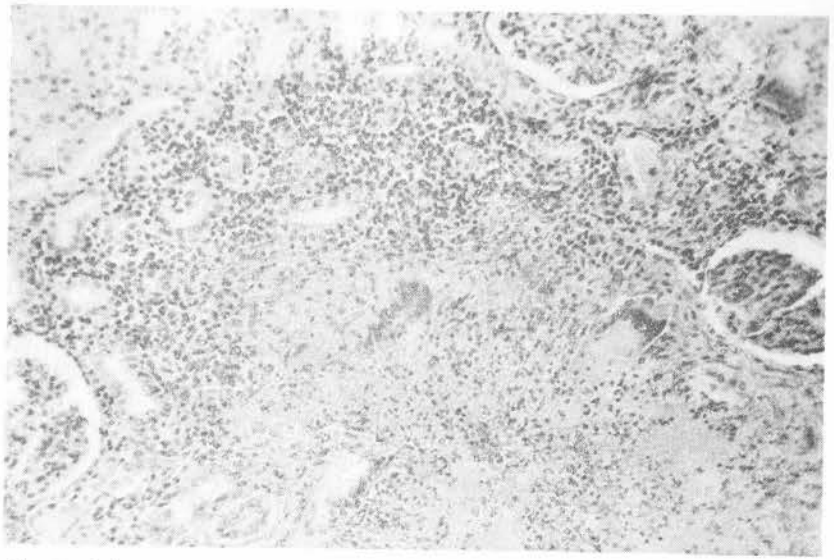


Fig. 71 Tuberculoză renală (ansamblu). Filicul tuberculos cu cazeificare centrală, celule gigante Langhaus și limfocite la periferite.

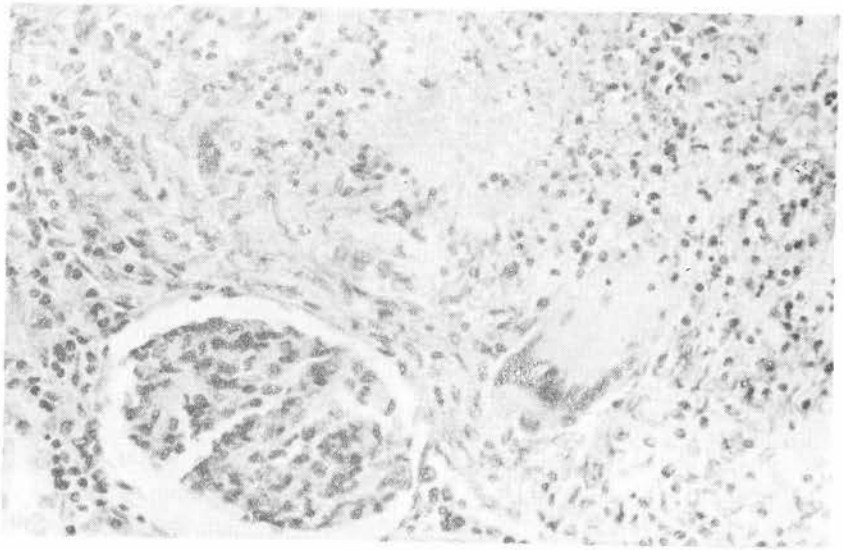


Fig. 72 Tuberculoză renală (detaliu). Parte dintr-un folicul tuberculos cu o celulă gigantă Langhans și cazeificare centrală. (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu).

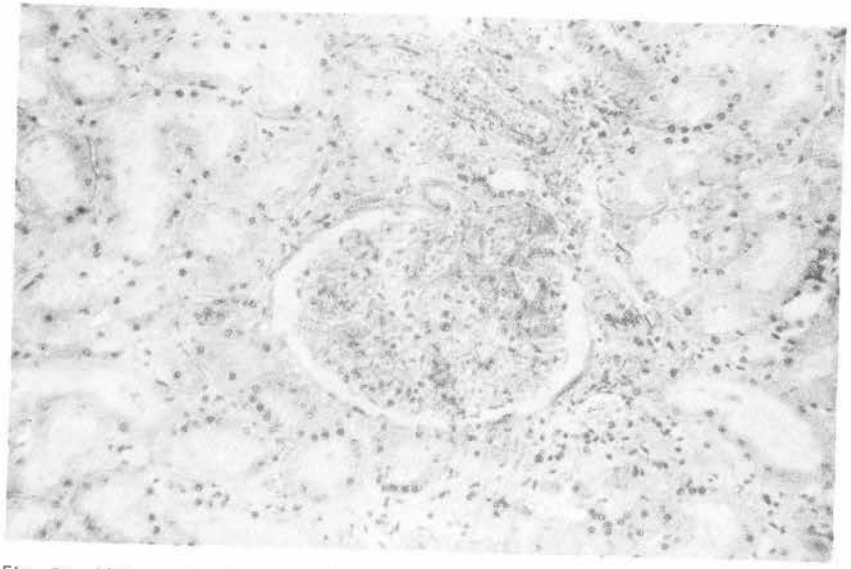


Fig. 73. Nefroangioscleroză malignă. Glomeruli cu leziuni de necroză fibrinoidă a arteriolei aferente și a unor anse capilare. (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

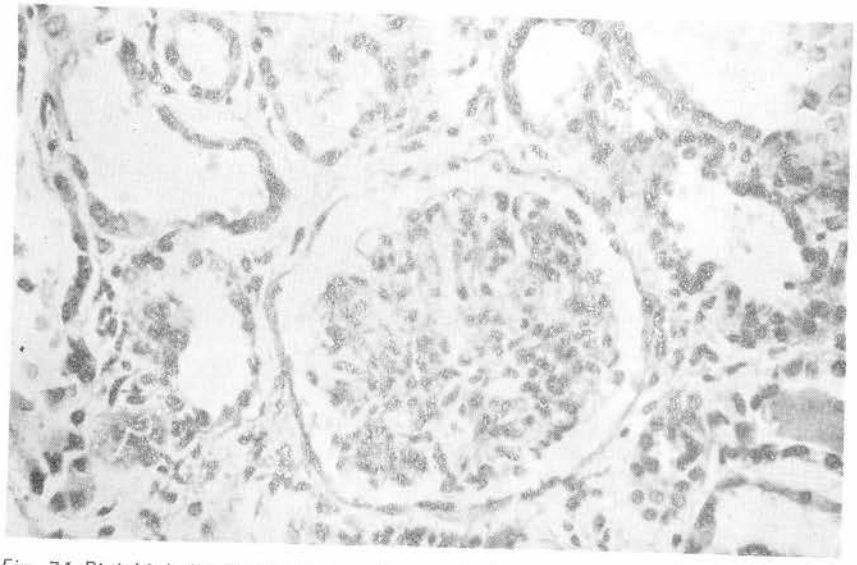


Fig. 74 Rinichiul din tromboza venelor renale. Îngroșarea membranelor bazale glomerulare cu hipercelularizare moderată. Atrofia tubilor renali. (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu, Iași).

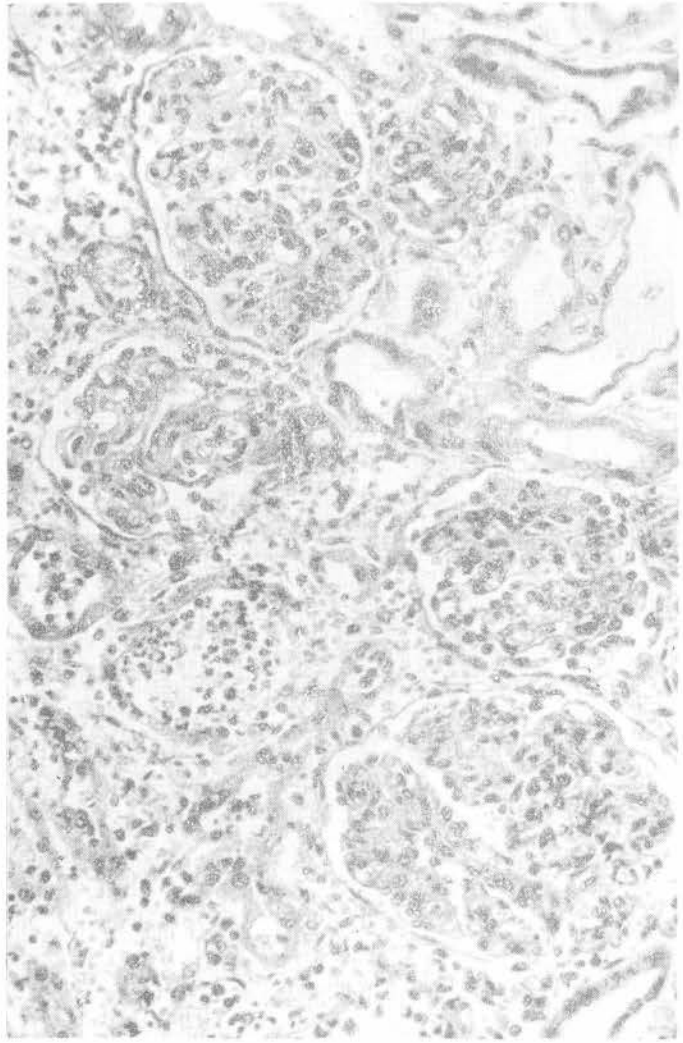


Fig. 75 Necroză corticală. În afară de zone de necroză se observă modificări arteriolare și glomerulare suprapuse celor din microangiopatia trombotică.

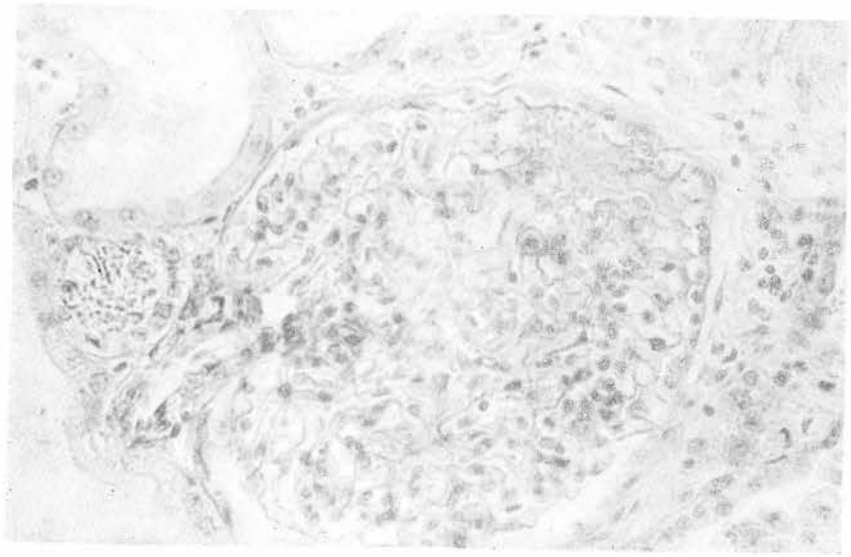


Fig. 76 Rinichi cardiac. Dilatare vasculară și a capilarelor glomerulare, edem în spațiul capsular. (Col. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu).

TABLA DE MATERII

Introducere 7
Capitolul I. Noțiuni de histologie și fiziologie renală 11
Capitolul II. Principalele sindroame renale 29
A. Sindromul nefrotic 29
B. Hipertensiunea arterială de cauză renală 70
C. Insuficiența renală acută 108
D. Insuficiența renală cronică 143
Capitolul III. Clasificarea bolilor renale 200
Capitolul IV. Nefropatiile glomerulare 205
Capitolul V. Nefropatiile tubulare 367
A. Nefropatiile tubulare acute 367
B. Nefropatiile tubulare cronice 424
I. Tubulonefrozele prin tezauroze 424
II. Tubulodisplaziile 439
III. Anomaliile congenitale renale 514
Capitolul VI. Nefropatiile interstițiale 524
A. Nefritele interstițiale nesupurate 530
B. Nefritele interstițiale supurate 542
C. Nefritele interstițiale granulomatoase 585
Capitolul VII. Nefropatiile vasculare 590
A. Nefroangiosclerozele primare benigne și maligne . . . 590
B. Rinichiul din stenoza arterei renale 597
C. Tromboza venelor renale 598
D. Infarctul renal 601
E. Necroza corticală renală 605
F. Rinichiul cardiac 608
G. Rinichiul din colapsul cardio-vascular 612
Nefrita xanthogranulomatoasă 618
Litiaza renală 622
Date biologice normale necesare explorării paraclinice a rinichiului 632
Planșe 641

ERATĂ

Atragem atenţia că greşelile de mai jos s-au strecurat în lucrare din vina autorului.

pag.	rîndul	în loc de :	se va citi :
59	15	cilindrică	~~clinică~~
78	24	hipertensivii curabili chirurgical au o reactivitate deosebită	~~explorarea~~ hemodinamică ~~separată (testul Haward)~~ pune
81	37	pielogramei tardice	~~pielogramei tardive~~
88	16	scurtarea	scrutarea
92	35	îngropare	îngroşare
109	24	tardică	tardivă
109	37	bicloruratul	biclorurul
111	10	filtraţii edematoase	infiltraţii edematoase
112	1	depoziţie	o dispoziţie
344	1	examenul	exantemul feţei
365	25	distructiv	disruptiv
400	25	a lui Drips	Drips shock
464	31	grama	gram
467	21	s-a datorat	s-ar datora
499	7	fructoză	fructozuria benignă
574	10	polinefrite	polinevrite
591	14	al ramurilor sale mari	ramurile sale mari
599	27	capsului	capsulei
fig. 43		nubulonefroză clasificări distrofice	tubulonefroză calcificări distrofice
fig. 61 a		prografie	urografie
fig. 71		filicul tuberculos	folicul tuberculos